

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО (ФМБА РОССИИ)

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Medititsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2015

Том 60

№ 3

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований

Москва

Медицинская радиология и радиационная безопасность Medical Radiology and Radiation Safety

Научный журнал Scientific Journal

Издатель:

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства

Главный редактор В.В. УЙБА

Заместитель главного редактора В.Б. Назаров

Заместитель главного редактора А.С. Самойлов (оперативное руководство)

Редакционная коллегия (по рубрикам журнала):

Радиационная биология: А.А. Вайнсон (выпускающий редактор), П.К. Казымбет, А.Н. Котеров, В.А. Саенко

Радиационная безопасность: Р.М. Алексахин, С.С. Алексанин, М.И. Балонов, Л.А. Ильин, И.П. Коренков

Радиационная медицина: А.Ю. Бушманов, А.К. Гуськова, С.И. Иванов, А.В. Рожко, Г.М. Румянцева

Лучевая терапия: А.В. Бойко, С.И. Ткачев

Лучевая диагностика: И.Е. Тюрин

Ядерная медицина: Б.Я. Наркевич (научный редактор)

Радиационная эпидемиология: А.П. Бирюков, В.Ф. Демин, В.К. Иванов, Н.К. Шандала

Радиационная физика, техника и дозиметрия: И.А. Гусев, С.М. Шинкарев

Зарубежные связи: В.Б. Назаров, В.В. Романов

Обзоры, краткие сообщения, письма в редакцию, дискуссии, хроника, юбилеи: ответственные по соответствующим рубрикам

Помощь практическому врачу: А.Ю. Бушманов

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

Заведующий редакцией Э.С. Зубенкова

Компьютерная верстка В.В. Колесниченко

Адрес редакции журнала:

123098, Москва, ул. Живописная, 46
Телефон: (499) 190-95-51

Address of Editorial Board:

46, Zhivopisnaya st., 123098, Moscow, Russia
Phone: +7 (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@fromru.com

Сайт журнала: <http://www.medradiol.ru>

Подписано в печать 23.04.2015. Формат 60 × 88/8
Печать офсетная. 10,5 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №
Отпечатано в типографии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Живописная, 46

СОДЕРЖАНИЕ № 3 – 2015

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Биологические и медицинские эффекты излучения с низкой ЛПЭ для различных диапазонов доз <i>А.Н. Котеров, А.А. Вайнсон</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	32	Виртуальная реальность как инструмент повышения культуры безопасности при обращении с источниками ионизирующего излучения <i>К.А. Чижов, А.В. Симаков, И. Сзоке, И.К. Мазур, Н.К. Марк, И.Д. Кудрин, Н.К. Шандала, А.Н. Краснощёков, А.С. Косников, И.А. Кемский, М. Сневе, Г. Смит, В.П. Крючков</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	41	Полониевая версия смерти Ясира Арафата: результаты российских исследований <i>В.В. Уйба, К.В. Котенко, Л.А. Ильин, Ю.Е. Квачева, Ю.В. Абрамов, И.А. Галстян, А.К. Гуськова, Б.А. Кухта, Н.М. Надежина, В.А. Стебельков, А.Г. Цовьянов, С.М. Шинкарев, В.Н. Яценко</i>
	50	Полониевая версия смерти Ясира Арафата: результаты российских исследований (на английском языке) <i>В.В. Уйба, К.В. Котенко, Л.А. Ильин, Ю.Е. Квачева, Ю.В. Абрамов, И.А. Галстян, А.К. Гуськова, Б.А. Кухта, Н.М. Надежина, В.А. Стебельков, А.Г. Цовьянов, С.М. Шинкарев, В.Н. Яценко</i>
	58	Здоровье людей, работающих последние 20–25 лет на предприятиях атомной энергетики, а также использующих источники излучения в различных отраслях народного хозяйства. Основные сложности в оценке указанной когорты и причины ошибок в интерпретации данных <i>А.К. Гуськова</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	61	Применение озонотерапии у больных при местных рецидивах рака молочной железы после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии <i>В.В. Великая, Л.И. Мусабаева, А.Н. Алейник, О.В. Грибова, Ж.А. Старцева, К.А. Симонов, В.А. Лисин</i>
ОБЗОР	65	Профилактика радиационного и химического канцерогенеза при помощи витамина А и его предшественника бета-каротина (экспериментальные и клинические исследования) <i>В.С. Калистратова, И.К. Беляев, Е.С. Жорова, И.М. Парфёнова, Г.С. Тищенко</i>
НЕКРОЛОГ	79	Памяти А.К. Гуськовой
РЕЦЕНЗИЯ	81	Рецензия на книгу Григорьева Ю.Г., Хорсевой Н.И. «Мобильная связь и здоровье детей. Оценка опасности применения мобильной связи детьми и подростками. Рекомендации детям и родителям». — Москва, 2014, 229 с. <i>Поскотинова Л.В.</i>
	83	Рецензия на книгу Мальцева В.Н., Пашкова Е.П. «Медицинская микробиология и иммунология». Под ред. В.В. Зверева <i>Л.И. Кафарская</i>
НОВЫЕ КНИГИ	84	Лукьянова С.Н. «Электромагнитное поле СВЧ диапазона нетепловой интенсивности как раздражитель для центральной нервной системы». — Москва, 2015, 200 с.

CONTENTS № 3 – 2015

RADIATION BIOLOGY	5	Health Effects of Low Let Radiation for Various Dose Ranges <i>A.N. Koterov, A.A. Wainson</i>
RADIATION SAFETY	32	3D Simulation as a Tool for Improving Safety Culture during the Remediation Work with Ionizing Radiation Sources <i>K.A. Chizhov, A.V. Simakov, I. Szöke, I.K. Mazur, N.K. Mark, I.D. Kudrin, N.K. Shandala, A.N. Krasnoschekov, A.S. Kosnikov, I.A. Kemsy, M.K. Sneve, G.M. Smith, V.P. Kryuchkov</i>
RADIATION MEDICINE	41	Polonium-210 Version of Arafat's Death: the Results of Russian Investigation <i>V.V. Uyba, K.V. Kotenko, L.A. Ilyin, Yu.E. Kvacheva, Yu.V. Abramov, I.A. Galstyan, A.K. Guskova, B.A. Kukhta, N.M. Nadezhina, V.A. Stebelkov, A.G. Tsovyanov, S.M. Shinkarev, V.N. Iatsenko</i>
	50	Polonium-210 Version of Arafat's Death: the Results of Russian Investigation (In English) <i>V.V. Uyba, K.V. Kotenko, L.A. Ilyin, Yu.E. Kvacheva, Yu.V. Abramov, I.A. Galstyan, A.K. Guskova, B.A. Kukhta, N.M. Nadezhina, V.A. Stebelkov, A.G. Tsovyanov, S.M. Shinkarev, V.N. Iatsenko</i>
	58	The Health of People Working at Nuclear Energy Facilities over the Last 20–25 Years and also Using Radiation Sources in Different Branches of National Economy. The Main Difficulties in Estimation of the Mentioned Cohort and the Reasons for Incorrect Data Interpretation <i>A.K. Guskova</i>
RADIATION THERAPY	61	Use of Ozone Therapy in Patients with Recurrent Breast Cancer after Neutron and Neutron-Photon Therapy <i>V.V. Velikaya, L.I. Musabaeva, A.N. Aleinik, O.V. Gribova, Zh.A. Startseva, K.A. Simonov, V.A. Lisin</i>
REVIEW	61	Prophylaxis of Radiation and Chemical Carcinogenesis Using Vitamin A and Its Precursor Beta-Carotene (Experimental and Clinical Studies) <i>V.S. Kalistratova, I.K. Belyaev, E.S. Zhorova, I.M. Parfenova, G.S. Tischenko</i>
COMMEMORATION	79	Commemoration of A.K. Guskova
REVIEW	81	Book review on Grigoriev Yu. G., Horseva N.I. "Mobile Communication and Children Health. Assessment of Danger of Application of Mobile Communication by Children and Teenagers. The Recommendations to Children and Parents" <i>Poskotinova L.V.</i>
	83	Book review on Maltsev V.N., Pashkov E.P. "Medical microbiology and Immunology". Ed by V.V. Zverev <i>L.I. Kafarskaya</i>
NEW BOOKS	84	S.N. Luk'yanova. The Electromagnetic Field of Microwave Non-Thermal Intensity as a Irritant of Central Nervous System

А.Н. Котеров¹, А.А. Вайнсон^{1,2}**БИОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИЗЛУЧЕНИЯ С НИЗКОЙ ЛПЭ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ДИАПАЗОНОВ ДОЗ****A.N. Koterov¹, A.A. Wainson^{1,2}****Health Effects of Low Let Radiation for Various Dose Ranges**

РЕФЕРАТ

Представлены данные по медико-биологическим эффектам облучения с низкой ЛПЭ в диапазонах доз по общепринятой (НКДАР, BEIR, МКРЗ и др.) ординальной шкале: очень малые (до 0,01 Гр), малые (0,01–0,1 Гр), средние (0,1–1 Гр), большие (1–10 Гр) и очень большие (свыше 10 Гр) дозы. Рассмотрены радиобиологические, цитогенетические, стохастические (солидные раки, лейкозы, наследственные генетические изменения и патологии) и детерминированные эффекты. Приводятся последние данные по различным последствиям облучения в низкодозовых диапазонах.

Ключевые слова: излучения с низкой ЛПЭ, малые дозы, средние дозы, большие дозы, радиобиологические эффекты, цитогенетические эффекты, стохастические эффекты, детерминированные эффекты

ABSTRACT

The data on health effects of low LET radiations in dose ranges on standard (UNSCEAR, BEIR, ICRP etc.) ordinal scale (very low doses (up to 0.01 Gy), low doses (0.01–0.1 Gy), moderate doses (0.1–1 Gy), high doses (1–10 Gy) and very high doses (above 10 Gy)) are presented. The radiobiological, cytogenetic, stochastic (solid cancers, leukemia, hereditary changes and tissue pathologies) and deterministic effects were considered. The latest data on various consequences of irradiation in low dose ranges are listed.

Key words: dose ranges of radiation with low LET, low doses, moderate doses, high doses, radiation biology effects, cytogenetic effects, stochastic effects, deterministic effects

*Памяти профессора
Самуила Петровича Ярмоненко
(1920–2011)*

1. Введение

Для областей радиационной безопасности, медицинского применения ионизирующего излучения и экспертной активности, связанной с профессиональным воздействием лучевого фактора, необходимо иметь корректное представление о том, какие биологические, медицинские и эпидемиологические эффекты можно ожидать после воздействия излучения в том или ином диапазоне доз. Лучевое нормирование и медицинское предсказание радиационных последствий должны базироваться на наиболее полных научных данных из областей экспериментальной (радиобиология), описательно-статистической (эпидемиология) и клинической (радиационная медицина) дисциплин [1–24].

Между тем, такой собранной воедино и относительно краткой сводки соответствующих данных в настоящее время пока, судя по всему, не существует, если не считать, разумеется, документов международных организаций объемом нередко во многие сотни

страниц [1–18], а также фундаментальных пособий по радиобиологии [22–24] и радиационной медицине [19–21, 24]. Последние увидели свет в большинстве своем многие годы назад. К тому же изложение медико-биологических эффектов во всех пособиях и документах международных организаций не выдержано в строгом соответствии с современным представлением об официально установленных диапазонах доз облучения. Мало того, что необходимая оперативная информация размывается на многих сотнях страниц, но еще и не имеет удобного для работы «категорийного» структурирования.

В 2000 г. одним из нас была сделана попытка формирования требуемой сводки данных, с некоторым смещением в сторону экспериментальной области [25]. К настоящему времени она устарела и требует как значительного дополнения, так и корректировки.

Практика показала, что многие исследователи из стран СНГ, проводящие работы в области радиационной эпидемиологии, не говоря уже о фундаментальной радиобиологии, практически не знакомы с корректными данными о том, какой эффект и при каких дозах можно отнести к лучевому с той или иной сте-

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: govorilga@inbox.ru

² ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail:

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

пенью вероятности, а какой при таких-то дозах является следствием действия нерадиационных факторов (примеров можно привести множество; достаточно ознакомиться хотя бы с решениями ключевых съездов и симпозиумов России и Украины [26, 27]).

Цель настоящей публикации — попытка восполнить этот пробел. Следует сразу сказать, что основной упор при изложении последних данных сделан в сторону эффектов малых и начального диапазона средних доз. Это обусловлено тем, что в течение последних пяти–восьми лет ситуация в эпидемиологическом и даже отчасти в медицинском плане для указанных доз кардинально поменялась, что отражено и в документах международных организаций [8–12, 15, 18]. Появилась также нетривиальная информация и об эффектах очень больших доз. Данные же по действию излучения в области средних и больших доз, изложенные, например, в фундаментальных пособиях [19–24], особых опровержений или дополнений не претерпели.

Представленный ниже материал не претендует, разумеется, на абсолютность и полноту. Чтобы привести весь перечень дозовых закономерностей для большинства известных медико-биологических эффектов облучения, понадобился бы не один обзор. Тем не менее, можно полагать, что в настоящее время подобной сводки, если брать в целом и вкупе с последними данными для низкодозовых диапазонов, в русскоязычной литературе по радиационным воздействиям нет. Нам не известны также подобные относительно сжатые публикации и в зарубежных источниках.

Как показывает длительный опыт, при рассмотрении радиобиологических и, иной раз, даже радиационно-эпидемиологических эффектов многие отечественные и зарубежные авторы (включая составивших некоторые документы НКДАР, BEIR и МКРЗ) нередко обходят вопросы дозовых зависимостей и конкретные факты, касающиеся минимальных опубликованных доз для того или иного лучевого последствия. Можно видеть объемные детальные обсуждения молекулярных механизмов того или иного лучевого эффекта и совсем не найти в этом материале сведений, для какого же уровня доз этот эффект является актуальным в плане обеспечения радиационной безопасности. Иной же раз — и совсем не найти там сведений о каких-либо дозах вообще. Так было и полтора десятилетия назад, когда один из нас опубликовал обзор [25], попытавшись восполнить указанный пробел; так, к сожалению, осталось и в настоящее время. Наиболее ярким исключением являлись пособия по радиобиологии, подготовленные профессором С.П. Ярмоненко [22, 29, 30, 33], но даже последнее из них увидело свет более 10 лет назад [22].

2. Стохастические и тканевые (детерминированные) эффекты облучения

Эффекты лучевого воздействия в самом общем виде разделяются на стохастические и детерминированные. По новой терминологии МКРЗ-118 (2012) [18], вместо термина «детерминированные эффекты» используется наименование «тканевые реакции» («tissue reactions»). В указанном документе отмечается, что соответствующая терминология развивалась, исходя из изменений в подходах радиационной защиты. Исходное разделение на стохастические и нестохастические эффекты имело место в МКРЗ-26 в 1977 г. [28] (и, действительно, мы не находим подобного разделения в первом издании учебника С.П. Ярмоненко «Радиобиология человека и животных» от 1977 г. [29]; стохастические и нестохастические эффекты появляются там во втором издании от 1984 г. [30]). В 1984 г. МКРЗ провел дальнейшее подразделение на ранние и поздние нестохастические эффекты [31]. Следующим этапом была замена в 1991 г. последнего понятия термином «детерминированные» (deterministic) эффекты [32]. В результате термин «детерминированные эффекты», отсутствующий в 1–3-м изданиях учебника С.П. Ярмоненко (1977–1988) [29, 30, 33], появляется в последнем, 4-м издании, от 2004 г. [22].

Однако уже к 2007 г. МКРЗ приложила усилия по замене представляющегося весьма удачным термина «детерминированные эффекты» на название «тканевые реакции» [17], чего и стала придерживаться в последние годы [18], полагая, что слово «детерминированный» несёт смысл предопределённости и неизменности, в то время как сейчас одной из важных задач радиобиологии является поиск методов снижения тяжести и замедления развития лучевых поражений на тканевом уровне. В целом такой подход разделяет и НКДАР [9], хотя термин «детерминированные» (deterministic) эффекты остается в его документах и 2011–2013 гг. [7, 10–12].

Детерминированные эффекты проявляются в радиационном повреждении или гибели клеток, что в конечном счете выражается в тканевых реакциях. Такие эффекты могут быть прямо выявлены у облученного индивидуума клиническим или экспериментальным путем (радиационная медицина или радиобиология). Лучевые последствия в подобных случаях однозначно связаны с уровнем лучевого воздействия. Их детерминированность в плане нарушений либо патологий при достижении определенного уровня доз проявляется с вероятностью 100 % (к примеру, если облучение в дозе 1 Гр вызовет легкую степень лучевой болезни, вероятно, не у всех индивидуумов, то доза в 2 Гр — уже наверняка у всех [19–24, 29, 30, 33]). Таким образом, для детерминированных эффектов типичен

порог дозы, ниже которого эти эффекты не могут быть клинически и биологически обнаружены, а также повышение выраженности клеточных реакций с увеличением дозы свыше пороговой. Детерминированные эффекты при определенном уровне доз могут быть практически на 100 % атрибутивны¹ лучевому воздействию [14, 15, 18–24, 28–33].

Стохастические эффекты исходно возникают в виде мутаций и затем экспрессируются как скрытые повреждения генома в конечные клинические проявления (раки и наследственные генетические патологии), которые могут быть выявлены только методами эпидемиологии (по превышению частоты проявления у облученной популяции по отношению к спонтанному уровню), но которые не могут быть на 100 % ассоциированы (атрибутированы) с воздействием радиации на отдельного индивидуума. Последний факт обусловлен тем, что не существует такого стохастического эффекта или конкретного типа рака, который специфически связан только с радиационным фактором; абсолютно для всех раков имеются и нерадиационные причины индукции [1, 4, 6, 10, 14–17, 19, 22–24].

Стохастические эффекты облучения характеризуются тем, что их вероятность, хотя и существует, но, как правило, выражена не слишком сильно. Согласно положениям международных организаций (НКДАР, BEIR и МКРЗ), *теоретически* эти эффекты могут быть функцией дозы при любой сколь угодно малой дозе, но — со слабой зависимостью и вероятностью (принцип линейной беспороговой концепции — ЛБК) [1, 4, 6, 10, 14–17].

Авторы НКДАР [1, 6] признают, что представленная дуалистическая классификация биологических и медицинских эффектов радиации имеет исключения. Называются стохастические эффекты, которые могут быть квази-бесспорно связаны с радиационным воздействием (т.е. когда зависимость и причинность/атрибутивность высоки), к примеру, рак щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию радиойода в значительных дозах (что обусловлено крайне низким фоновым уровнем таких раков у детей) [1, 6, 7]. Сходным образом радиационные нарушения хрусталика, которые ранее относили к детерминированным эффектам с порогом в диапазоне от 0,5–1 Гр и даже выше [19, 22, 24], НКДАР в последние годы перестал однозначно называть таковыми, т.к. появи-

лись указания, что порог эффекта может быть значительно ниже либо он вовсе отсутствует [11]².

Таким образом, можно видеть, что пороги или диапазоны доз, при которых регистрируются те или иные стохастические и детерминированные эффекты, в процессе развития радиобиологии, радиационной эпидемиологии и радиационной медицины могут пересматриваться, причем иногда существенно, как в приведенном случае с радиационными повреждениями хрусталика. Вместе с тем, аварии на атомных станциях или угроза ядерного терроризма не позволяют сбрасывать со счетов и вероятность высокоуровневых воздействий, т.е. детерминированных эффектов, вплоть до лучевой патологии.

Таблица 1

Диапазоны доз по последним установлениям НКДАР, BEIR и МКРЗ. Дефиниция «очень большие (сверхбольшие) дозы» предложена и обоснована в [36]

Диапазон доз	Величина поглощенной дозы для излучений с низкой ЛПЭ
Очень малые (very low) дозы	менее 10 мГр
Малые (low) дозы	от 10 мГр до 100 мГр
Средние (moderate) дозы	от 100 мГр до 1 Гр
Большие (high) дозы	от 1 Гр до 10 Гр
Очень большие (сверхбольшие) дозы	свыше 10 Гр

Таблица 2

Значения малой мощности дозы для радиации с низкой ЛПЭ (ссылки см. в [36])

Исходный подход	Международная организация	Малая мощность дозы
Абсолютный микродозиметрический: ни одна клетка человека в течение жизни не должна претерпевать более одного радиационного события	НКДАР-1993, 2000	10 ⁻⁸ мГр/мин. Практическое значение отсутствует
По полноте репарации (ДНК)	НКДАР-1993, 2000	10 ⁻³ мГр/мин
По индукции опухолей у животных	НКДАР-1993, 2000, 2010, 2012, МКРЗ-99; Агентство по защите окружающей среды (EPA-1999) и др.	0,1 мГр/мин в течение не более чем 1 ч*

Примечание:

* Еще в указанных документах более раннего периода встречается величина 0,06 мГр/мин с воздействием в течение нескольких дней и недель, но это, вероятно, уже осталось в прошлом

¹ Одним из толкований термина «атрибут» является: «существенный признак, постоянное свойство, неотъемлемая принадлежность предмета».

² Подготавливаемый документ НКДАР: UNSCEAR 2011. The ability to attribute health effects to exposure to ionizing radiation. Fifty-eighth session UNSCEAR, Vienna, 23–27 May 2011. Draft R681. United Nations. New York, 2011, 82 pp.

3. Диапазоны доз и мощностей дозы по данным международных организаций и литературным источникам по состоянию на 2015 г.

Регламентация официальных диапазонов доз излучения с низкой ЛПЭ по порядковой (ординальной) шкале, а также история вопроса подробно рассмотрены одним из нас в предыдущих публикациях [34–37]. В табл. 1 и 2 представлены только конечные положения на настоящий момент (соответствующие ссылки можно найти в [36]).

4. Эффекты радиации в очень малых дозах (до 0,01 Гр)

Данному диапазону доз присущи эффекты в основном на молекулярно-клеточном уровне (радиобиология) и, на границе диапазона, один *доказанный* вид стохастических последствий (радиационная эпидемиология). В целом, для очень малых доз на уровне организма характерны не повреждающие, а стимулирующие и адаптивные эффекты, хотя на клетках *in vitro* отчетливо индуцируются повреждения ДНК и, таким образом, активируется апоптоз. Но *in vivo* гибель подобных радиочувствительных и нестабильных клеток может приводить к «очищению» организма от клеточных единиц с канцерогенным потенциалом [14, 34–38].

4.1. Радиобиологические эффекты в области очень малых доз

Однонитевые (ОР) и двунитевые (ДР) разрывы ДНК. Повышения уровня ОР [25] и ДР продемонстрировано для целого ряда клеток; применительно к ДР — в связи с использованием методов регистрации по флуоресцирующим фокусам участвующих в процессе репарации ДНК белков — гистона γ H2AX и белка 53BP1. В последние 5–6 лет по ДР в области очень малых и малых доз опубликовано не менее полутора десятков работ, касающихся воздействия как рентгеновского, так и γ -излучения, причем не только *in vitro*, но и, к примеру, для лимфоцитов *in situ*, подвергающихся облучению при проведении КТ (см. к примеру, [40–44], в том числе обзор А.И. Газиев, 2011 [45]). Следует подчеркнуть, что долгое время работы подобного типа были представлены единичной статьей 2003 г. [38]. Иными словами, до последних лет систематически опубликованные доказательства индукции радиацией ДР в клетках при дозах в несколько миллигрей отсутствовали.

К тому же переносить эти описанные наблюдения на молекулярном уровне на эпидемиологию нецелесообразно и в связи с неоднозначностью подобных эффектов на уровне организма. Хотя имеются некоторые данные о сниженном уровне репарации ДР в

диапазоне очень малых и малых доз (см. в [45]), более вероятно все же прежняя гипотеза. Согласно ей индукция ДР излучением в очень малых и малых дозах приводит к «очищению» организма (путем апоптоза) от пула потенциально канцерогенных клеток с ослабленным геномом [14, 34–38]. О последнем, в частности, свидетельствует факт гормезисных эффектов, наблюдавшихся в радиобиологических исследованиях.

В принципе, формирование ДР, как неспецифического стресс-агента, запускает систему трансдукции сигнала — сложный каскад из последовательных звеньев, включающих протеинкиназы и другие белки-регуляторы. Первичное внешнее воздействие, будь то радиация или химическое соединение, индуцирующее ДР, может приводить к диаметрально противоположным последствиям для клетки. Исходные стимулы опознаются сенсорными белками, передающими сигнал серии эффекторных молекул через механизм трансдукции. В результате либо активируются механизмы блокировки клеточного деления и последующей репарации ДНК, либо клетка погибает по апоптотическому механизму, если повреждения нерепарируемы [9, 14, 16, 19, 22, 37].

Таким образом, поскольку даже очень малые дозы радиации способны формировать ДР, результатом подобных воздействий может быть блок клеточного деления, модулируемый системой трансдукции сигнала. В конечном итоге в клетке запускаются необходимые репарационные процессы, а в случае их несостоятельности — апоптоз. Но эффекты очень малых и малых доз будут скорее стимулирующими, чем повреждающими.

Гормезис. Данные о стимулирующем эффекте при дозах до 10 мГр описаны в ряде монографий известных авторов [46–51]. Среди наиболее ярких работ можно упомянуть японскую публикацию [52], в которой показано, что после облучения в дозе всего 0,5 мГр частота мутагенеза в клетках дрозофилы снижалась ниже фонового уровня.

Исследования гормезиса не приветствуются НКДАР, BEIR и МКРЗ, поскольку считается, что на эпидемиологическом уровне эти эффекты строго не доказаны. Последнее отмечается, в частности, в дополнении 2010 г. к BEIR-VII (2006) [15] (перевод А.К.):

«Обсуждение радиационного гормезиса продолжается... Комитет BEIR VII заключил, что если уровни воздействия или кривые [дозового] ответа на воздействие различаются для особей в популяции, или же ситуация непонятна, влияние гормезиса на оценку риска малых доз требует дополнительного исследования и остается неопределенным. Несмотря на рост числа публикаций и информированности в этой области [со времени издания BEIR-VII], конкретные доказательства, которые позволили бы из-

менить названное заключение BEIR-VII, не кажутся существенными».

(The discussion on radiation hormesis continues... The BEIR VII committee concluded that while exposure levels or exposure response functions differ between individuals in a population or are uncertain, the impact of hormesis on low-dose risk requires additional research and remains uncertain. Despite the increasing number of publications and awareness in this area, there does not appear to be insufficient concrete evidence to deviate from BEIR VII's conclusion at this time.)

Тем не менее, соответствующие исследования проводятся, и все новые гормезисные эффекты продолжают регистрироваться. В том числе и на эпидемиологическом уровне, как, к примеру, более низкая частота рака легкого на территориях США с повышенным радиационным фоном (2015) [53]. Но, поскольку официального международного запроса на такие исследования нет, то полученная информация, как и ранее, остается невостребованной и малоизвестной.

Радиоадаптивный ответ как частный случай радиационного гормезиса. Эффект очень малых доз (до 10 мГр) по индукции радиоадаптивного ответа показан в малом числе работ (в основной массе исследований адаптирующая доза начинается с 20 мГр [54]), причем, как правило, только на модельных мутантных объектах с дефектами в защите и/или репарации ДНК. Так, при рентгеновском облучении мышей в дозах от 0,001 до 10 мГр в клетках селезенки и простаты проявлялся радиоадаптивный ответ по тесту аберраций хромосом, индуцированных последующим облучением в дозе 1 Гр. Однако использованная линия мышей была мутантной (нокаутированные по гену *Atm* гетерозиготные мыши) — со сниженной способностью к репарации ДНК и апоптозу [55, 56].

Равным образом, на мутантной (гетерозиготы по гену *TP53*) линии мышей с высоким канцерогенным потенциалом адаптирующие дозы от 10 до 100 мГр снижали частоту раковых опухолей после разрешающего воздействия в дозе 4 Гр [57].

В качестве еще одного исключения можно привести данные работы 1992 г., которая с тех пор, похоже, никем не воспроизводилась. В [58] в лимфоцитах человека *in vitro* по тесту аберраций хромосом индуцировался адаптивный ответ после облучения в дозах от 10 мГр.

Хотя мы не располагаем всеми соответствующими данными, тем не менее, тезис, что до 10 мГр радиоадаптивный ответ индуцируется слабо, отражает, вероятно, наиболее общую закономерность.

Клеточная гибель при делении (репродуктивная гибель). Теоретически она возможна для сверхрадиочувствительных клеток или мутантных линий клеток. Некий клеточный пул с поврежденным или мутант-

ным геномом может погибать при любой дозе [22]. Но в целом репродуктивной клеточной гибелью для очень малых доз можно, вероятно, пренебречь.

Апоптоз. Этот феномен способен обуславливать механизм радиоадаптивного ответа на уровне организма. При облучении мышей в дозах от 0,01 до 1 мГр наблюдается индукция апоптоза в клетках селезенки (который при таких дозах связали с «эффектом свидетеля», или «коммунальным эффектом» [22]) [59]. Сходный феномен показан и для фибробластов человека *in vitro* [38]. Хотя апоптоз, как и радиоадаптивный ответ, при очень малых дозах, судя по представленным далее данным, выражен слабее, чем при малых дозах.

Индукция репарации ДНК. При дозах в диапазоне нескольких миллигрей (до 10 мГр) репарация ДНК индуцируется слабо или вовсе не индуцируется [38, 41, 42]. Поэтому при подобной величине доз механизмы радиоадаптивного ответа на уровне организма обусловлены, вероятно, индукцией повреждений ДНК в клетках со слабой системой антиоксидантной защиты и пониженной способностью к репарации ДНК, что приводит, как сказано, к апоптозу подобных клеток. И индукция повреждений, и апоптоз для доз до 10 мГр продемонстрированы в описанных выше наблюдениях. Сниженная при дозах до 10 мГр репарация ДР может приводить к явлению гиперчувствительности в диапазоне очень малых доз.

Гиперрадиочувствительность. Для ряда молекулярных и клеточных показателей *in vitro* обнаружено, что эффективность воздействия излучения, рассчитанная на единицу дозы, в диапазонах очень малых, малых и примыкающих к ним средних доз выше ожидаемой. За начальным падением выживаемости следует подъем относительной радиорезистентности с формированием подобия плато. Обе области кривой лежат ниже теоретически ожидаемых. Этот феномен был назван начальной гиперрадиочувствительностью с последующей индуцированной радиорезистентностью. Феномен показан для выживаемости клеток [60, 61], для репарации ДР после воздействия рентгеновского излучения (см. выше) и еще для целого ряда параметров [61].

В практическом плане, применительно к области радиационного нормирования и радиационной защиты, эффектом гиперрадиочувствительности можно, вероятно, пренебречь. Во всяком случае нам не известны *доказательные* попытки связать такой эффект, выявленный на клетках и ДНК, с эпидемиологическими последствиями.

4.2. Цитогенетические эффекты в диапазоне очень малых доз

К настоящему времени не показаны.

4.3. Эпидемиологические эффекты в области очень малых доз

Можно встретить даже в международных документах [14, 16, 17]) утверждения типа: «учащение раков доказано для облучения человека даже в очень малых дозах, порядка 10 мГр». Этим пытаются обосновать ЛБК, однако подобные фразы граничат с некорректностью. Дело в том, что единственные ситуации, для которых были относительно уверенно доказаны стохастические эффекты при дозах 10–20 мГр, это облучение *in utero*. Подобные наблюдения относятся к радиографическим обследованиям беременных в 1950-х — начале 1960-х гг., когда точность дозиметрии было недостаточно высока. Но, как бы то ни было, в суммирующих масштабных исследованиях когорт детей, матери которых во время беременности подвергались диагностическому облучению в дозах 10–20 мГр («Оксфордское исследование»), было показано, что риск различных детских раков достоверно возрастает в 1,15–2,28 раза [62–65].

В 2013 г. к этому добавились данные, которые пока что могут быть признаны только предварительными. Изучение частоты лейкозов у детей в Великобритании в зависимости от уровня естественного радиационного фона (ЕРФ) продемонстрировало, согласно авторам, значимый тренд для избыточного относительно риска (ERR) с достоверным увеличением для доз свыше 4,1 мГр [66]. С другой стороны, если учесть, что эти дети, проживая на территориях с тем или иным ЕРФ, подвергались в том числе воздействиям *in utero* (что отмечается и в самой работе [66]), полученные результаты не кажутся столь невероятными. Зародыш и плод чрезвычайно чувствительны ко всем неблагоприятным факторам [1, 4, 6, 14, 22, 29, 30, 33, 35, 68, 86]. На наш взгляд, для этих стадий развития трудно сказать точно, каким может быть практический порог стохастических эффектов вообще.

Другие публикации о реальных радиационно-эпидемиологических эффектах очень малых доз авторам настоящей сводки не известны. Но надо отметить, что востребованность подтверждения подобных эффектов на уровне НКДАР [6–12] и МКРЗ [16, 17] остается, формально, высокой в связи с исповедованием ЛБК как некоей реальности. Правда, ряд «эпидемиологических свидетельств» стохастических эффектов для доз до 10 мГр можно найти в монографиях члена-корреспондента РАН А.В. Яблокова, где цитируются тезисы различных постчернобыльских конференций и статьи из «местнотчимых» сборников (к примеру, [67]). Однако попытки найти соответствующие публикации в профильных журналах не приводят к успеху.

4.4. Наследственные генетические эффекты в области очень малых доз

Трансгенерационные эффекты (т.е. нарушения и патологии у необлученных детей облученных родителей) применительно к человеку не показаны за более чем 60 лет исследований ни при каких дозах (см. ниже). Поскольку в опытах на лабораторных животных указанные последствия начинают воспроизводиться только при облучении в средних дозах, то соответствующая информация будет представлена ниже.

4.5. Детерминированные эффекты (тканевые реакции) в области очень малых доз

Не показаны. Вероятно, отсутствуют.

5. Эффекты радиации в малых дозах (0,01–0,1 Гр)

Прежняя граница малых доз — по НКДАР, 0,2 Гр, которая продержалась порядка четверти века [34], в последние годы была снижена до 0,1 Гр и стала единой с представлениями BEIR, МКРЗ и других организаций [36]. Вероятно, такое снижение является оправданным, поскольку при дозах порядка 0,15 Гр имеются общепризнанные преходящие детерминированные эффекты (детерминированные эффекты, по логике, не должны относиться к диапазону малых доз, т.е. диапазону радиационной эпидемиологии; они рассматриваются уже радиационной медициной). Действительно, еще десятилетия назад было показано временное подавление сперматогенеза после облучения людей в дозах порядка 0,15 Гр [69] (и ниже; см. далее).

В области малых доз ряд медико-биологических эффектов, установленных для диапазона очень малых доз (до 10 мГр), приобретают значительно большую устойчивость и достоверность.

5.1. Радиобиологические эффекты в области малых доз

Повреждения ДНК. Радиация в малых дозах вызывает повреждения ДНК всех типов: одностранные разрывы (ОР), двустранные разрывы (ДР), модификацию (повреждение или потерю) основания, сшивки ДНК-ДНК и ДНК-белок. Подавляющую часть составляют ОР, большинство которых репарируется живой клеткой в течение нескольких минут после радиационного воздействия, а почти все остальные (за небольшим исключением) — в течение нескольких часов (см. в [35, 61]).

До 1990-х гг. чувствительности имеющихся методов не хватало для уверенной регистрации повреждений ДНК различного типа после облучения в малых дозах, даже применительно к наиболее простому и

массовому их типу — ОР (см., к примеру, [70]). Однако к концу 1990-х гг. произошло экстраординарное повышение чувствительности методики, обусловленное разработкой способа регистрации ДР по числу фокусов гистона γ -H2AX и, несколько позже, белка 53BP1, которые можно выявить по флуоресценции антител [40, 71, 72]. Это позволило определить ДР после облучения, как указывалось выше, даже в очень малых дозах (до 10 мГр), не говоря уже о диапазоне малых, где продемонстрирована линейная дозовая зависимость [31]. Таким образом, диапазон малых доз — зона уверенной фиксации эффектов по выходу ДР, хотя некоторые авторы высказывают сомнения в однозначной связи между регистрируемыми флуоресцирующими фокусами белков репарации и нерепарированными ДР [73–75].

ДР являются одним из наиболее простых типов самых опасных повреждений ДНК — кластерных или комплексных, для которых характерна затрудненная репарация. Кластерный эффект имеет место тогда, когда участки ионизации (повреждений) распределяются вдоль молекулы ДНК в компактные кластеры сложных, так называемых комплексных повреждений. Подобный эффект более присущ плотноионизирующему излучению, чем редкоионизирующему, но и для последнего имеются значительные отличия в действии радиации по сравнению со спонтанными повреждениями ДНК свободными радикалами. Количество кластеров непосредственно зависит от дозы излучения [35, 61].

Комплексные (кластерные) повреждения ДНК отличаются по их способности к репарации клеткой. Так, исходный уровень лучевых ДР слабо коррелирует с последующим биологическим эффектом. С этим эффектом коррелируют оставшиеся нерепарированными ДР, хотя количество таковых и может быть очень мало. Среди общего пула ДР выделяются различные классы, отличающиеся по способности к репарации. В результате появилась гипотеза, согласно которой именно кластеры повреждений (комплексные повреждения) ответственны за летальные и/или мутагенные (канцерогенные) эффекты ионизирующей радиации (см. в [35, 61]).

Теоретически какое-то количество кластерных повреждений ДНК должно индуцироваться сколь угодно малыми дозами радиации. Действительно, выход комплексных повреждений в подвергавшихся воздействию рентгеновского излучения клетках человека почти строго линейно зависит от дозы в диапазонах как средних и больших, так и малых доз (в последнем случае — при облучении клеток в условиях, исключающих репарацию ДНК) [76, 77].

Индукция кластерных (комплексных) повреждений — главный фактор, обуславливающий специ-

фичность поражающего эффекта радиации. Даже наиболее простые комплексные повреждения (ДР) радиация индуцирует не менее чем в 10^5 чаще (как долю от суммы всех повреждений ДНК), чем они возникают в процессе естественного клеточного метаболизма [45, 78].

Потенциальный молекулярный механизм мутагенного эффекта в области малых доз через индукцию ДР был продемонстрирован на ряде объектов *in vitro* [35, 61] и *in vivo*. К последним относятся опыты на мышах (минимальные дозы 10 и 100 мГр) [79, 80] и лимфоцитах после КТ, при которой клетки облучаются в дозах порядка 20–100 мГр [39]. Обнаружено, что через 5 мин после окончания диагностической процедуры в лимфоцитах регистрируются ДР, уровень которых сравним с эффектом облучения данных клеток *in vitro* в дозе 20 мГр. Необходимо отметить, однако, что показатель поврежденности ДНК после томографии быстро снижался до практически исходного уровня вследствие репарации ДР. И только после воздействия в дозе 100 мГр увеличение все еще было существенным даже в максимальный из изученных на этот счет сроков — через 30 мин после сопровождающего томографического обследования рентгеновского облучения [39].

С другой стороны, в последние годы сообщалось о затрудненности репарации ДР при облучении клеток *in vitro* в диапазоне малых доз [41, 44, 45] (как и для очень малых доз — см. выше). Но многими авторами это не подтверждается [40, 81, 82], причем если в первой группе работ превалировало рентгеновское излучение, то во второй — γ -излучение.

В целом следует сказать, что диапазон малых доз — зона уверенной регистрации ДР. Вопрос с их репарацией в данном случае неоднозначен. В связи с этим потенциальный молекулярный механизм канцерогенного эффекта, формально говоря, присутствует. Но вновь следует повторить, что последнее совсем не обязательно реализуется на эпидемиологическом уровне.

«Биологические явления не могут считаться эквивалентом клинических исходов, пока не получено прямого доказательства их взаимосвязи» (Флетчер Р. и др. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины [83]).

Репарация ДНК, гиперрадиочувствительность и индуцированная радиорезистентность. Для диапазона малых доз в целом имеются более достоверные данные об индукции репарации ДНК, чем для очень малых доз. С этим и связан один из механизмов радиоадаптивного ответа и явления гиперрадиочувствительности — индуцированной радиорезистентности, когда на кривых «доза—эффект» (по клеточной выживаемости и другим параметрам, как, например,

Таблица 3

Примеры адаптации к воздействию редкоионизирующей радиации) [54, 61, 83]

Объект	Характеристика и диапазон доз адаптирующего облучения
Семена растений	Острое, 70 и 250 мГр
Ооциты <i>Drosophila</i>	Острое, 0,2–20 мГр
Культура клеток рыб	Острое, 19–190 мГр
Культура клеток кожи мышей (клетки m5s)	Острое, 0,1–0,5 Гр
Фибробласты китайского хомячка (клетки V79)	Острое, 0,1–0,4 Гр
Клетки HeLa	0,05–0,1 Гр, но не 5 мГр
Эмбриональные фибробласты мышей (клетки СЗН 10T _{1/2})	0,02–1,5 Гр
Фибробласты человека	Острое, 5–500 мГр
Лимфоциты крыс	Острое, 5–100 мГр
Лимфоциты мышей	Хроническое, 50–100 мГр
Лимфоциты человека	Острое, 5–500 мГр (оптимум 50 мГр)
	Пролонгированное и хроническое, 10–100 мГр
Нормальные, раковые и подвергшиеся трансформации клетки человека	Острое, 10 мГр
	Хроническое, 10–100 мГр
Ткани мышей <i>in vivo</i> (сперматоциты, спленоциты и клетки костного мозга)	Острое, 0,3–100 мГр
Мыши	Острое, 50 мГр — 2,5 Гр
	Пролонгированное, 24 и 120 мГр
	Дробное пролонгированное (4 дозы по 50 мГр)
Крысы	Хроническое, 29 мГр — 0,78 Гр

по выходу ДР в последние годы; см. выше), вслед за первоначальным спадом, обусловленным, как полагают, недостаточным фоновым уровнем повреждений генома для индукции репарации ДНК, следует подъем, вызванный индуцибельной работой систем восстановления нарушенной структуры ДНК — «индуцированная радиорезистентность» [9, 14, 16, 61].

Радиоадаптивный ответ и гормезис. Радиоадаптивный ответ четко стимулируется малыми дозами радиации (примеры см. в табл. 3).

Равным образом, многочисленные гормезисные эффекты на экспериментальных объектах *in vitro* и *in vivo*, а также отдельные эпидемиологические данные для человека, продемонстрированы особо отчетливо именно для области малых доз [35, 46–51, 54].

Клеточная гибель при делении (репродуктивная гибель). Как и в случае с диапазоном очень малых доз, такая гибель при малых дозах тоже возможна, но, опять же, не характерна. Гибель части клеток, в том числе при воздействиях в малых дозах и даже при дозах начала диапазона средних доз, обуславливает механизм рассмотренного выше феномена гиперрадиочувствительности [9, 14, 16, 61]. В целом же репродуктивная клеточная гибель для малых доз применительно к нормальным клеткам не актуальна.

Апоптоз. Один из механизмов радиоадаптивного ответа и гормезиса на уровне организма связывают с апоптотическим устранением популяции исходно радиочувствительных клеток костного мозга (остаются, таким образом, только относительно радиорезистентные клеточные единицы; см. выше). Для

лимфоцитов человека апоптоз уверенно регистрируется начиная с области малых доз [14, 15, 25, 61, 84]. Процесс апоптоза, как и в случае с очень малыми дозами облучения, запускается системой трансдукции сигнала в ответ на образование ДР (см. выше подраздел 4.1).

Немишеннные эффекты: нестабильность генома и «эффект свидетеля» (другой термин — «коммунальный эффект» [22]). Аналитические исследования одного из нас показали, что радиационно-индуцированная нестабильность генома экспериментально продемонстрирована *in vitro* и *in vivo* почти исключительно для доз более 100 мГр, т.е. свыше малых. И только если в опыте использовали аномальные, радиочувствительные или дефектные биологические объекты (клетки или линии мышей), то нестабильность генома проявлялась и при дозах до 100 мГр. Для относительно нормальных, не модельных объектов, радиационная нестабильность генома малыми дозами не индуцируется [34, 35, 61, 68, 85–89] (выводы из двух цитированных публикаций отражены в соответствующих заключениях сообщения НКДАР-2012 [9]).

Равным образом, в исследовании [90], хотя и значительно менее масштабном, чем в предыдущем случае, было обнаружено, что повреждающий «эффект свидетеля» («коммунальный эффект»), оцениваемый по гибели клеток или нарушениям генома, для области малых доз также отсутствует, если только в опыт брались не клеточные линии с аномальной радиочувствительностью и нестабильностью. В то же время для области малых доз уверенно демонстрируется

положительный (т.е. адаптирующий и гормезисный) «эффект свидетеля» [90].

В результате можно сделать вывод, что границей для четкого выявления повреждающих немишенных эффектов радиации может быть назван формальный порог по крайней мере в 100 мГр. А начиная с 0,3–0,5 Гр (особенно с 0,5 Гр), немишенные эффекты начинают воспроизводиться четко и однозначно даже для нормальных объектов. Таким образом, практический порог для нестабильности генома составляет 0,5 Гр [34, 35, 61, 85–89]. Иными словами, немишенные эффекты радиации — прерогатива средних и, особенно, больших доз, но не малых и не очень малых доз.

Тем не менее, другие названные выше радиобиологические эффекты для области малых доз выражены отчетливо. Однако в стохастические эпидемиологические последствия эти радиобиологические феномены трансформируются, вероятно, весьма слабо.

5.2. Цитогенетические эффекты для области малых доз

До 100 мГр удастся выявить учащение нестабильных аберраций хромосом, в основном дицентриков, и микроядер. Ранее порогом в первом случае можно было назвать 30–50 мГр (исходя из фундаментальных работ Lloyd D.C. et al., 1988; 1992 [91, 92]), что подтверждалось международными организациями [1, 9, 14, 15]. В 2011 г. появилось исследование, в котором утверждалось об учащении дицентриков после облучения лимфоцитов начиная с дозы в 20 мГр [93].

Диапазоном пороговых эффектов для микроядер в лимфоцитах ранее называли дозы 40–100 мГр [93–95]. В 2012 г., согласно [96, 97], порог снизили до 20 мГр.

Уровень же стабильных аберраций хромосом, согласно общепризнанному положению, повышается только при средних дозах [1, 9, 14, 15, 25, 35, 61]. Хотя есть отдельные работы, где методом FISH была получена дозовая зависимость начиная скорее с диапазона малых доз (к примеру, для частоты транслокаций у радиологов [98]). Но в целом метод FISH в качестве метода биодозиметрии работает при дозах начиная минимум от 0,3 Гр, а более реально — от 0,5 Гр [1, 6]. Для специально поставленных экспериментов с облучением, в том числе на клеточном уровне, либо на больших выборках с известными дозами (как в приведенном случае с радиологами [98]) зарегистрировать увеличенную частоту транслокаций (или тенденции к таковой) возможно и при меньших дозах.

5.3. Эпидемиологические эффекты для области малых доз

Долгое время не было данных для стохастических эффектов в области малых доз редкоизирующего

излучения, о чем упоминается, к примеру, в работе еще от 1981 г. [99]:

«Нет точных фактов, устанавливающих увеличение рака у людей после воздействия малых доз рентгеновского или γ -излучения, как от окружающей среды, так и от профессионального облучения или от медицинской диагностики; при уровнях облучения порядка 0,1 Гр».

(There is no proven body of fact that establishes an increase in human cancer after low doses of X or gamma radiation such as those received environmentally, occupationally, or from medical diagnostic procedures; that is, radiation levels below about 10 rad (0.1 Gy).)

Такие же утверждения можно было видеть и в вышедших через 10–15 лет известных пособиях и монографиях [100, 101] (так, в первые годы после аварии на ЧАЭС одним из стандартов в СССР по максимальному лимиту радиационного воздействия была доза в 100 мЗв [102]). В данном случае нами не рассматривается исключение в виде радиационного воздействия *in utero*, когда увеличение частоты раков новорожденных показано на больших когортах даже для очень малых доз — порядка 10 мГр (см. выше подраздел 4.3).

Проблематичность доказательства учащения раков и лейкозов для области малых доз отражена и в последних документах НКДАР, посвященных эпидемиологии и молекулярным механизмам действия таких доз [1, 6, 10]. Главный тезис НКДАР, озвучиваемый как устно на ежегодных сессиях этого комитета, так и отраженный в документах, гласит, что ниже границы малых доз в 100 мГр редкоизирующего излучения отсутствуют строго доказанные канцерогенные эффекты

(...about 100 mSv. Below that level of average individual radiation dose, it is not known at present to what extent any increase in the incidence of radiation-induced malignancies will occur³).

Между тем, сам комитет НКДАР вполне принимает публикации, в которых утверждается достоверное повышение частоты раков после облучения в дозах до 100 мГр, а некоторые их авторы даже входят в состав президиума комитета. Можно привести следующие примеры.

Для когорты белых мужчин в Окридской национальной лаборатории сообщалось об эффекте учащения раков при медиане дозы в 1,4 мЗв (только немногие работники накопили более 50 мЗв) [103]. Объединенное исследование в 15 странах в 2005–2008 гг. указало на избыточные риски солид-

³ UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. The ability to attribute risks and effect to radiation exposure. Draft R686, version from May 9, 2012. New York, 2012, 107 pp.

ных опухолей при уровнях доз менее 100 мГр [104]). Для японской когорты LSS пострадавших от атомной бомбардировки в публикациях Preston D.L. et al. описано повышение частоты солидных раков после воздействия в дозах 50–100 мГр [105, 106]. Наконец, «канонические раки малых доз» (раки щитовидной железы у детей, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС) также зарегистрированы, как считается, в том числе после облучения в дозах до 100 мГр [1, 6, 7, 11]. В принципе, щитовидная железа детей особо чувствительна в радиационному воздействию, и раки этого органа после облучения в дозах до 100 мГр могут иметь место, как считается, не только для чернобыльских когорт [107].

Приведенные данные для облученных детей вписываются в перечисленные выше канцерогенные риски малых доз и для взрослых контингентов. Не являются, по-видимому, в данном плане исключением и когорты ликвидаторов, для которых РНКРЗ в своем «Решении» задокументировала в 2010 г. риски лейкозов и солидных раков [108]. НКДАР в подготавливаемом сообщении по эффектам малых доз от 2012 г.⁴ также приводит исследования ликвидаторов («случай—контроль») [109], в которых было продемонстрировано достоверное учащение лейкозов. Большинство из таких групп накопили дозы, не превышающие 0,1 Гр [1, 6, 7].

Ранее в результате длившихся не одно десятилетие изучений когорт резидентов, проживающих при повышенном ЕРФ (штат Керала в Индии, некоторые провинции в Китае, Бразилии и пр.), не было обнаружено учащения рисков злокачественных новообразований (по этому поводу имеется множество источников; например [1, 6, 14, 46, 48, 49, 100]). Однако в последние несколько лет ситуация изменилась и появились эпидемиологические исследования, в которых авторы сообщили о достоверных канцерогенных эффектах за счет, как они полагают, повышенного ЕРФ в штате Керала, Индия (кумулятивно от 0–50 мГр до >200 мГр) [110] и в китайской провинции Янцзян [111].

Про изучение детей в Великобритании (2013), у которых было обнаружено учащение лейкозов при проживании на территориях с относительно более высоким ЕРФ, уже говорилось ранее в разделе, посвященном эффектам очень малых доз. Разумеется, применительно к таким эффектам затрагивался и диапазон малых доз [66].

⁴ UNSCEAR 2012. Epidemiology of low-dose-rate exposures of the public to natural and artificial environmental sources of radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Epidemiology of low-dose-rate exposures of the public to natural and artificial environmental sources of radiation.. Draft R693, version from April, 16, 2012. New York, 2012, 36 pp.

В 2012 г. было опубликовано когортное исследование по выходу рака мозга и лейкозов после проведенной в 1985–2002 гг. КТ лиц, находившихся тогда в детском и молодом (до 22 лет) возрасте [112]. Был обнаружен положительный тренд и для лейкозов ($p = 0,0097$), и для рака мозга ($p < 0,0001$). Сходные результаты были продемонстрированы в 2013 г. при изучении частоты раков после КТ, проведенной 10,9 млн австралийцев, когда был обнаружен положительный тренд в зависимости от числа сканирований (1–3) с учащением случаев рака уже вследствие первого сеанса томографии (дозы 5–50 мГр) [113].

В 2015 г. появилась аналогичная работа из Германии. Для детей, подвергавшихся КТ (когорта насчитывала порядка 45 тыс. индивидуумов), в возрасте до 15 лет было обнаружено повышение стандартного индекса заболеваемости (SIR) для лейкозов и раков ЦНС (1,72 и 1,35 соответственно) сравнительно с генеральной популяцией [114].

Разумеется, названные экстраординарные результаты последних лет надо, во-первых, подтверждать в последующих исследованиях и, во-вторых, они должны быть строго скорректированы на предмет различных субъективных уклонов и вмешивающихся факторов. К примеру, может влиять фактор изначальной предрасположенности к подозреваемым патологиям у лиц, подвергавшихся томографическим обследованиям; используемый термин — «обратная причинность» (reverse causation) [114].

Таким образом, опубликование данных о канцерогенных рисках малых доз в мировых эпидемиологических исследованиях (с чем бы ни было связано такое нахождение — с конъюнктурой на уровне международных организаций или же с действительно объективным прогрессом самих исследований) позволяет сделать следующий вывод и дать такую рекомендацию. Вероятно, вследствие работы НКДАР и посвященным этому вопросу документам [10] (см. также примечание 3), следует считать, что парадигма относительно эпидемиологической доказанности учащения раков и лейкозов после воздействия излучения с низкой ЛПЭ в малых дозах (с атрибутивностью лучевому воздействию) стала официальной парадигмой этого международного комитета. Хотя, с другой стороны, вторая парадигма НКДАР гласит, что, вследствие всегда заведомо недостаточной статистической мощности исследований нет возможности доказать канцерогенные эффекты малых доз в связи с высокой степенью неопределенности таких эффектов [1, 6].

Некоторые авторы считают целесообразным шире использовать понятие «практический порог» в том числе и для стохастических эффектов облучения, причем утверждается, что в большинстве случаев по-

добные пороги будут находиться вне диапазона очень малых и малых доз [115–117]. Для реальных целей радиационной защиты подобный подход представляется вполне оправданным, тем более, что он как бы негласно заложен МКРЗ в ее концепции социально-приемлемого риска (5×10^{-5} и 1×10^{-4} случаев для населения и профессионалов за год) [17].

Следует также обратить внимание, что главный массив единичных данных по выходу раков и лейкозов после воздействия радиации в малых дозах получен преимущественно для облучения детских контингентов, при этом риски по величине очень невелики.

5.4. Наследственные генетические эффекты

Трансгенерационные эффекты (т.е. нарушения и патологии у необлученных детей облученных родителей) применительно к человеку не показаны за более чем 60 лет исследований ни при каких дозах (см. ниже). В опытах на лабораторных животных, не имеющих дефектов в репарации ДНК и пониженной радиочувствительности, указанные последствия начинают проявляться только при облучении в средних дозах.

5.5. Детерминированные эффекты (тканевые реакции) в области малых доз

В основном не характерны, но отдельные не слишком распространенные данные имеются.

Сперматогенез. Есть сведения о временном подавлении продукции спермы при облучении млекопитающих даже в малых дозах (0,03 Гр — собаки и 0,1 Гр — обезьяны [19]). Для человека принята в этом плане доза в 0,15 Гр (т.е. из диапазона средних доз), ссылку на которую можно найти во многих пособиях и обзорах [18, 22, 69, 118]. Однако в исследовании 1983 г. называется LD_{50} для подавления сперматогенеза у мышей и человека в 0,11 Гр и 0,097 Гр соответственно [119]. Ряд публикаций с данными по подавлению сперматогенеза у людей при облучении в дозах от 0,1 Гр приводится также в МКРЗ-118 [18].

Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная системы. В последние годы обсуждается вопрос о влиянии малых доз облучения на сердечно-сосудистую систему для различных групп людей, преимущественно после профессиональных воздействий. Имеется ряд систематических обзоров и мета-анализов, подготовленных Little M.P. et al., 2008–2012 [120–122], в которых рассмотрены эффекты со средними дозами на группу до 0,1 Гр. Эти работы послужили основой для подготовки соответствующего раздела в МКРЗ-118 (2012), посвященного детерминированным последствиям облучения (тканевым реакциям) [18]. Однако обращение к первоисточникам показывает, что для исследованных там когорт диапазон рассматриваемых

доз имеет широкий разброс, так что в целом обнаруженные эффекты обусловлены более высокодозовыми группами.

По-видимому, несмотря на некоторые попытки последних лет подкрепить положение о влиянии малых доз на циркуляторные и цереброваскулярные заболевания, более близким к истине остается прежнее утверждение НКДАР из сообщений от 2006 и 2010 гг. [123, 124]:

«Имеющихся научных данных недостаточно, чтобы установить причинно-следственную связь между ионизирующим излучением и сердечно-сосудистыми заболеваниями при дозах менее 1–2 Гр».

Следует сказать, что полученные российскими авторами данные по сердечно-сосудистым и цереброваскулярным патологиям для различных когорт ядерной индустрии более отвечают этим выводам НКДАР (публикации А.Р. Тукова с соавторами по изучению ликвидаторов аварии на ЧАЭС — профессионалов атомной энергетики (к примеру, [125]), исследования когорт на реке Тече А.В. Аклеевым с соавторами (к примеру, [126]), массив статей Т.В. Азизовой с соавторами по персоналу ПО «Маяк» [127] и значительное число работ Тахауова Р.М с сотрудниками Сибирского химического комбината по персоналу этого предприятия и проживающему рядом населению г. Северска (к примеру, [128]).

6. Эффекты радиации в средних дозах (0,1–1 Гр)

Средние дозы — весьма широкий диапазон, для которого можно найти уверенные доказательства всех возможных радиобиологических, эпидемиологических и медицинских последствий облучения, начиная от адаптивного ответа и гормезиса и заканчивая легкой формой лучевой болезни на верхней границе диапазона (1 Гр). Причем эффекты — на всех уровнях организации живого [36].

6.1. Радиобиологические эффекты в области средних доз

Повреждения ДНК, репарация, репродуктивная гибель и апоптоз. Дозовые зависимости выражены отчетливо, в том числе для апоптоза (так, линейная зависимость для апоптоза у лимфоцитов мышей после воздействия γ -излучения показана для доз 0,25–1 Гр [129]). Репродуктивная гибель для большинства клеток после облучения в диапазоне доз 0,1–1 Гр (в особенности со второй половины диапазона) также продемонстрирована однозначно [14, 19, 22–24, 29, 30, 33].

Возможность стимулирующих и гормезисных эффектов в диапазоне средних доз. Принято считать,

что стимуляция и гормезисные эффекты имеют место только в диапазоне малых доз радиации с низкой ЛПЭ (до 100 мГр) [14–17, 23, 130]. Однако такая же картина может наблюдаться и в начале диапазона средних доз. К примеру, адаптирующая доза при адаптивном ответе *in vitro* простирается до 200 мГр, а для некоторых биологических объектов даже далее [25, 54, 61, 83]. Что же касается положения дел при *in vivo*, то указанные величины могут быть значительно большими (см. выше табл. 3). Практически то же самое происходит и с дозами, индуцирующими гормезисные изменения, в том числе увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных [46–51]. Главный момент здесь тот, что для подобного уровня доз конечные эффекты не исчерпываются одной только положительной стимуляцией; можно ожидать и повреждающих последствий иного плана (к примеру, стохастических эффектов, и не ясно, какой баланс в конце концов сложится для конкретного индивидуума). В связи с этим рассуждения о положительном влиянии гормезиса при средних дозах отражают только одну сторону явления.

С другой стороны, при терапии злокачественных новообразований гормезисная стимуляция облучением в средних накопленных дозах показана имеющей положительное значение. Лучевая стимуляция иммунной системы не только предотвращает развитие рака путем удаления ею клеток с повреждениями ДНК, но также может подавлять и даже элиминировать метастазирование. Например, показана терапия неходжкинской лимфомы низкодозовым облучением (Sakamoto K. et al. 1992–1997 [131–134]). Было использовано фракционированное воздействие по 0,1 Гр 3 раза в неделю или по 0,15 Гр 2 раза в неделю в течение 5 недель. У некоторых пациентов опухоли полностью исчезли после облучения половины тела в течение всего одной недели. Анализ периферических лимфоцитов продемонстрировал стимуляцию иммунной системы. Десятилетняя выживаемость пациентов, подвергавшихся только локальной высокодозовой терапии и химиотерапии, составила 50 % по сравнению с 84 % 11-летней выживаемости пациентов, получивших дополнительно малые дозы тотального воздействия или облучения половины тела, причем без наличия случаев летальности через 3,7 года ($p < 0,05$).

Полагают, что через стимуляцию иммунной системы реализовывалось описанное в литературе улучшенное излечение газовой гангрены после низкоуровневого воздействия рентгеновского излучения [135]. Такое лечение применялось с 1920-х до ранних 1940-х гг. (средние дозы оцениваются как 0,5 Гр), когда широкая антибиотикотерапия еще не была введена в практику. Облучение (попутно с другими методами

лечения) позволило *вдесятеро* снизить смертность пациентов.

Немишенные эффекты радиации: нестабильность генома и «эффект свидетеля» («коммунальный эффект» [22]). Эти эффекты выявляются уже бесспорно на нормальных объектах в экспериментах *in vitro*, причем характерен вероятный порог в районе 0,5 Гр [5, 34, 35, 61, 85–90]. Для ситуации *in vivo* наличие нестабильности генома при средних дозах подтверждается реальностью регистрации трансгенерационных эффектов (это один из видов нестабильности генома) у экспериментальных животных (см. ниже). Для «эффекта свидетеля» проявление *in vivo* проблематично [90].

6.2. Цитогенетические эффекты для области средних доз

Все типы цитогенетических повреждений (хромосомные и хроматидные aberrации и микроядра; нестабильные и стабильные aberrации) регистрируются уверенно [14–16, 22–25, 130]. В области средних доз начинается, как упоминалось в предыдущем разделе, практическое использование метода FISH для определения стабильных aberrаций в целях биодозиметрии (от 0,3 Гр [1, 6]). Более того, согласно общепризнанным положениям, даже использование теста на нестабильные aberrации (дицентрики) в целях биодозиметрии реально начинается при дозах от 0,1 Гр [6]. Тем не менее, следует помнить, что пороги детекции и нестабильных aberrаций хромосом, и микроядер находятся все же в области малых доз, далеко до 0,1 Гр (см. выше подраздел 5.2).

6.3 Эпидемиологические эффекты для области средних доз

6.3.1. Лейкозы

Для области свыше 0,1 Гр имеются данные об увеличении частоты лучевых лейкозов. Средние дозы — относительно «уверенный» диапазон в этом плане, хотя основные исследования продемонстрировали достоверность, начиная скорее с 0,3 Гр.

Показаны соответствующие эффекты *острого облучения*. На рис. 1 приведены оригинальные материалы из сообщения НКДАР-1996, предшествующего НКДАР-2000 [130], в котором цитируется работа [136] с данными по японской когорте LSS за 1950–1985 г.

Видно, что относительный риск смертности от лейкозов, хотя и имеет некий «гормезисный провал» в районе малых доз (до 0,1 Гр), начинает быть ощутимо выше единицы практически для всех средних доз. Уже в диапазоне 0,2–0,5 Гр достигается увеличение в 1,8 раза, далее частота лейкозов возрастает в 4–8 раз.

Поскольку когорта LSS прослеживается пожизненно, то кажется уместным привести одно из последних ее исследований (2009). В нем разбираются

Estimated relative risk of mortality for ranges of absorbed dose in the Life Span Study [S5]		
Organ absorbed dose (Gy)	Relative risk ^a	
	Leukaemia	All except leukaemia
0.01-0.05	0.99 (0.68-1.40) ^b	1.06 (1.0-1.12)
0.06-0.09	0.61 (0.25-1.22)	1.08 (0.98-1.19)
0.10-0.19	1.08 (0.61-1.82)	1.06 (0.97-1.16)
0.20-0.49	1.79 (1.18-2.68)	1.12 (1.03-1.21)
0.50-0.99	4.15 (2.76-6.19)	1.36 (1.23-1.51)
1.00-1.99	8.01 (5.34-11.9)	1.66 (1.45-1.90)
>2.00	18.6 (12.1-28.2)	2.05 (1.66-2.50)

^a DS86 dosimetry, both cities, both sexes, all ages at exposure, 1950-1985; comparison is with the control (0 Gy) group.
^b 90% CI given in parentheses.

Рис. 1. Аутентичный материал из НКДАР-1996 по относительному риску смертности от лейкозов и раков в японской когорте. Ссылка «[S5]» соответствует [136]

данные 1950–2000 г. [137], анализ которых представлен на рис. 2.

Из рис. 2 видно, что к 2000 г. в когорте LSS практически отсутствовала или была очень малой атрибутивная облучению фракция избыточных лейкозов для разных типов этих заболеваний радиогенной природы в диапазоне малых доз (следует помнить, что хронический лимфоцитарный лейкоз на рис. 2 авторами не представлен, его не связывают с облучением [138]). В то же время для области средних доз выявлен отчетливый и весьма значимый показатель атрибутивности.

Таким образом, можно прийти к выводу, что для острого облучения в области средних доз (0,1–1 Гр) три рассмотренных типа лейкозов вполне могут быть в принципе атрибутивными облучению. Следует иметь в виду, однако, что, согласно BEIR-VII [14], из-

быточный относительный риск лейкозов на единицу дозы в когорте LSS зависит от уровня доз. К примеру, для дозы в 1 Зв он в три раза выше, чем рассчитанный для дозы в 0,1 Зв. Это связано с выраженной линейно-квадратичной зависимостью для выхода лейкозов по сравнению с солидными раками [14].

Что касается лейкозов при хроническом облучении в диапазоне средних доз, то здесь данные могут разниться. Дело еще в том, что в плане суммарной дозы хроническое облучение «не дотягивало» у большинства в когорте до диапазона средних доз. Так, объединенное исследование работников 15 стран (Cardis et al., 2005–2008) [138, 139] не продемонстрировало учащения лейкозов, однако накопленные дозы были невелики — средняя годовая доза составила менее 20 мЗв (в то же время, продемонстрировано учащение смертности от всех солидных раков [139]). Однако

Predicted Number of Background ^a Deaths, Excess Deaths, and the Attributable Fraction of Deaths due to AML, CML and ALL among those Exposed to >0.005 Gy (AF _{0.005}) ^b								
	AML			CML			ALL	
	Fitted background	Fitted excess	AF _{0.005} ^b	Fitted background	Fitted excess	AF _{0.005}	Fitted background	Fitted excess
Marrow dose								
<0.005	35.3	0.0	—	15.1	0.1	—	6.2	0.0
0.005–<0.1	30.6	0.1	0.00	10.6	2.1	0.17	4.2	0.5
0.1–<0.5	13.5	2.6	0.16	4.8	7.2	0.60	1.8	1.6
0.5–<1	4.0	5.9	0.60	1.2	5.5	0.82	0.5	1.3

^a Estimates of background and excess cases are based on ERR models.
^b Attributable fraction among those exposed to >0.005 Gy; AF_{0.005} is the excess number of cases among those exposed to >0.005 Gy divided by the fitted number of cases among those exposed to >0.005 Gy.

Рис. 2. Данные по трем радиогенным лейкозам: острому миелоидному лейкозу (AML), хроническому миелоидному лейкозу (CML) и острому лейкоцитарному лейкозу (ALL) в когорте LSS.

Выдержка из [137] (аутентичный материал) применительно к диапазонам малых (до 0,1 Гр) и средних (0,1–1 Гр) доз. Наглядно представлена атрибутивная облучению фракция избыточных лейкозов относительно контроля — облучения в дозах менее 5 мГр (AF_{0.005})

для американских работников ядерной верфи (облучение происходило с 1952 по 1992 гг.) [140] показано учащение лейкозов при воздействии в средних дозах. Равным образом обнаружена тенденция к учащению смертности от лейкозов для работников ядерных предприятий США [141], хотя и здесь накопленные дозы были невелики.

В случаях, когда хроническое воздействие реально достигало у большинства когорты средних накопленных доз, показано достоверное превышение лейкозов. К примеру, при исследовании ядерного инцидента на Тайване (когда части источника ^{60}Co попали в строительные конструкции и жители домов почти 20 лет подвергались облучению) средняя накопленная доза свыше фоновой была оценена в 48 мГр (диапазон от менее 1 мГр до более 2 Гр). В этом случае также был выявлен избыточный риск лейкозов [142].

Типичным примером хронического облучения, преимущественно в средних дозах, является ситуация с загрязнением реки Течи. Средняя накопленная доза у жителей составила 300 мЗв при значительном варьировании у ряда лиц в существенно большую сторону. Избыточный относительный риск лейкозов был обнаружен достоверно [126, 143]. Равным образом избыточный атрибутивный риск лейкозов выявлен и для персонала ПО «Маяк», где большинство работников, согласно публикации [144], накопили дозы не выше средних.

Наконец, исследования выхода лейкозов у проживающих при повышенном радиационном фоне (в Иране и Китае), где накопленные дозы, начинаясь с малых, никак не превышали средних, показали нали-

чие избыточного относительного риска радиогенных лейкозов [110, 111].

Можно сделать вывод, что и при хроническом облучении в средних дозах, особенно от 0,5 до 1 Гр, выход лейкозов теоретически может быть атрибутивен облучению. Хотя для этого диапазона, вследствие не слишком высоких эффектов, значительную роль могут играть и иные, нерадиационные лейкозогенные факторы (растворители [140], курение [1, 6], воздействие паров при проведении сварочных работ, и пр. [14, 15]).

Таким образом, при профессиональном и ином облучении в области доз 0,1–1 Гр развившиеся лейкозы можно рассматривать в первую очередь как радиогенные (кроме когорты с хроническим лимфоцитарным лейкозом), однако только при отсутствии иных лейкозогенных факторов.

В заключение полезно привести положение НКДАР об оценке избыточного относительного риска смерти от лейкозов в течение жизни после острого облучения в дозе 1 Зв (т.е. на верхней границе средних доз). Соответствующие величины составляют 0,6–1 % [7] (см. также прим. 3). Иными словами, к фоновым смертям от лейкозов в течении жизни доза даже в 1 Зв добавляет не более 1 %. И только вследствие относительно низкой частоты спонтанных лейкозов у человека удастся достоверно выявить их учащение для области средних доз (при имеющихся ограниченных выборках). Следует учитывать, что, как отмечалось выше, для дозы 0,1 Гр избыточный относительный риск лейкозов на единицу дозу в три раза ниже, чем для дозы в 1 Гр [14]. Эффекты низки,

Observed and Fitted^a Solid Cancer Cases by Dose Category and Attributable Fraction

Dose category ^b	Subjects	Person years	Cases	Background	Fitted excess	Attributable fraction
<0.005	60,792	1,598,944	9,597	9,537	3	0.0%
0.005–0.1	27,789	729,603	4,406	4,374	81	1.8%
0.1–0.2	5,527	145,925	968	910	75	7.6%
0.2–0.5	5,935	153,886	1,144	963	179	15.7%
0.5–1	3,173	81,251	688	493	206	29.5%
1–2	1,647	41,412	460	248	196	44.2%
2–4	564	13,711	185	71	111	61.0%
Total	105,427	2,764,732	17,448	16,595	853	10.7%

^a Estimates of background and fitted excess cases are based on an ERR model with a linear dose response with effect modification by gender, age at exposure and attained age. All not-in-city subjects were used in the modeling, but the baseline risk model allows for city-specific differences in the level of the baseline risks for the not-in-city group.

^b Weighted colon dose in Gy.

^c Attributable fraction among people with dose greater than 0.005 Gy.

Рис. 3. Данные по заболеваемости солидными раками в когорте LSS за 1958–1998 гг. в зависимости от диапазонов оцененных доз облучения [106] (аутентичный материал). Следует обратить внимание на самую правую колонку: % опухолей, признанных атрибутивными именно облучению

но, как было видно выше, в ряде исследований для средних доз они достоверны.

6.3.2. Солидные раки

Для диапазона средних доз достоверность учащения солидных раков продемонстрирована относительно отчетливо как для острого, так и для хронического облучения.

Наиболее исчерпывающие данные применительно к острому облучению получены для японской когорты. На протяжении десятилетий публиковались суммированные к тому или иному периоду данные о заболеваемости и смертности от солидных раков. Здесь мы приведем данные только последних таких исследований (данные по смертности на 1985 г. можно найти также на рис. 1). Заболеваемость раком по состоянию на 1998 г. из работы Preston D.L. et al. 2007 [106] представлена на рис. 3.

Из рис. 3 можно видеть (хотя расчеты достоверности отсутствуют), что для малых доз радиации атрибутивными облучению признаны менее 1,8 % случаев рака, хотя сам факт некоторого учащения в этом диапазоне доз все же опубликован [105, 145] (см. также выше подраздел 5.3). Но для области средних доз эффект значительно возрастает и уже не вызывает никаких сомнений, особенно для доз более 0,5 Гр. Данные о смертности от рака в когорте LSS за 1950–1997 гг., также по материалам Preston D.L. et al. 2003 [146], отображены на рис. 4.

В целом представленные на рис. 4 дозовые закономерности для смертности от рака в когорте LSS не слишком различаются сравнительно с закономерностями, выявленными для частоты случаев рака (заболеваемость) в этой когорте (рис. 3). Средние дозы — диапазон явной регистрации эффектов. Что же касается конкретных типов рака, то избыточные риски для них применительно к тем или иным средним дозам, выявленные для когорты LSS, а также для

иных когорт, можно найти в подробных таблицах сообщения НКДАР-2000 [1]. Следует отметить, что для большинства локализаций опухолей в области средних доз было получено достоверное учащение (см. также [147]).

Хроническое облучение в средних дозах также способно достоверно индуцировать радиационные солидные раки. К примеру, у жителей поселений на реке Тече отмечен избыточный относительный риск [126, 148], равным образом как и для работников ПО «Маяк» [144].

Применительно к наиболее часто рассматриваемому после аварии на ЧАЭС раку щитовидной железы считается, что при облучении лиц в детском возрасте в средних дозах (как при внешнем, так и при внутреннем воздействии) возникшие опухоли могут быть атрибутивны лучевому фактору [1, 6–11 14, 149]. Гораздо менее уверенно приходится говорить о раках щитовидной железы при облучении в дозах до 1 Гр лиц в зрелом возрасте. С одной стороны, для японской когорты показано, что риск рака щитовидной железы увеличивается для средних доз даже при облучении взрослых (диапазоны 0,1–0,5 Гр и свыше 0,5 Гр) [150]. С другой стороны, это может быть следствием именно внешней экспозиции. Неоднократные исследования пациентов, подвергавшихся воздействию ¹³¹I в диагностических целях (не радиационной терапии!), показали, что спустя многие десятилетия (до 40 лет) значимого учащения раков щитовидной железы не наблюдалось. К примеру, в шведской когорте индивидуумов, которым проводилась радиойодная диагностика с 1952 по 1969 гг. (средняя доза на железу 0,94 Гр), вплоть до 1998 г. не удалось обнаружить избыточные случаи искомых раков (36 против ожидаемых 39,5) [151].

В целом эпидемиологическая ситуация с воздействием инкорпорированного радиойода при радио-

Observed and Expected Solid Cancer Deaths 1950–1997 by Dose Group

Dose	People	1950–1997			1991–1997		
		Deaths	Expected background	Fitted excess	Deaths	Expected background	Fitted excess
<0.005	37,458	3,833	3,844	0	742	718	0
0.005–0.1	31,650	3,277	3,221	44	581	596	12
0.1–0.2	5,732	668	622	39	137	109	10
0.2–0.5	6,332	763	678	97	133	118	24
0.5–1	3,299	438	335	109	75	62	28
1–2	1,613	274	157	103	68	31	27
2+	488	82	38	48	20	8	13
Total	86,572	9,335	8,895	440	1,756	1,642	114

Рис. 4. Данные по смертности от солидных раков в когорте LSS за 1950–1997 гг. в зависимости от диапазонов оцененных доз облучения [146] (аутентичный материал). Последняя колонка справа — избыточные смерти, обусловленные именно облучением

диагностическом обследовании кардинально отличается по последствиям от воздействия такого же радиойода в результате аварии на ЧАЭС или при испытаниях ядерного оружия в США [6]. Дозы при радиодиагностике, проводимой в прежние десятилетия (которые, понятно, установлены относительно точно) в большинстве случаев были намного выше, чем накопленные в результате последствий указанных инцидентов (как это мы видим и из работы [151] — около 1 Гр), но в первом случае никакого учащения раков щитовидной железы выявить не удалось, в то время как во втором случае индукция этих раков стала несомненным результатом.

В рассмотренной работе [151] пациенты подвергались диагностике во взрослом возрасте, и, возможно, потому последствий и не наблюдали. Однако в германском исследовании [152] индивидуумы подвергались диагностическому воздействию ^{131}I в возрасте до 18 лет; при этом медиана дозы на щитовидную железу составила 1 Гр, но, опять, спустя в среднем 20 лет выход раков был ниже, чем контроле. Можно добавить еще аналогичные примеры [153] (1,1 Гр на щитовидную железу).

Все это заставляет с осторожностью рассматривать атрибутивность раков щитовидной железы при облучении во взрослом возрасте в средних дозах ^{131}I . Отметим, что ведущий специалист по эпидемиологии рака щитовидной железы после медицинских воздействий ^{131}I (Л.Е. Holm, Швеция) полагает, что для подобных когорт отсутствие выявленного эффекта может быть связано с низкой статистической мощностью исследований, в отличие от достаточного потенциала выборки при изучении многомиллионных популяций после аварии на ЧАЭС [154].

Подводя итог подразделу, кажется полезным привести оценки НКДАР избыточного риска смерти в течение жизни от солидных раков в результате облучения. Для дозы в 0,1 Гр (около нижней границы средних доз) этот риск оценен в 0,36–0,77 % (иными словами, из всех солидных раков, вероятных в течение жизни, только такие доли процента окажутся атрибутивны радиационному фактору), а для дозы в 1 Гр (верхняя граница средних доз) — 4–7,2 % [6].

6.4. Наследственные генетические эффекты

Наследственные эффекты облучения (синоним — трансгенерационные эффекты; т.е. эффекты у необлученного потомства облученных родителей), первоначально показанные на дрозофиле Г. Меллером (H.J. Muller, 1927 г.) и на мышах Л.Б. и У.Л. Расселами (Russell L.B. and W.L. Russell, 1950-е гг.), так и не были однозначно зарегистрированы на популяциях человека, несмотря на более чем 60-летний период соответствующих исследований. Признавая, что ге-

нетические эффекты облучения должны иметь место и у человека, поскольку он в этом плане не является исключением из живого мира, международные организации указывают, что радиационная эпидемиология так и не предоставила доказанных и однозначно трактуемых данных о трансгенерационном мутагенезе у людей. Ни обширное исследование потомков пострадавших в Японии, ни изучение детей тех, кто подвергся радиохимиотерапии (когорты насчитывали порой десятки тысяч), ни попытки выявить радиационно-обусловленные изменения у детей работников ядерной индустрии, не дали достоверных изменений. Понятно, что здесь перечислены наиболее масштабные и бесспорные работы, результатами которых оперируют международные организации [4, 5, 14, 15, 17, 35, 68, 86, 155, 156].

В то же время, для мелких экспериментальных животных (грызунов) возможность трансгенерационной передачи радиационных изменений, в том числе мутационного и канцерогенного плана, уверенно продемонстрирована даже для средних доз ионизирующего излучения с низкой ЛПЭ, не говоря уже о высоких дозах. Отметим, что для малых (до 0,1 Гр) доз радиации наследственные генетические эффекты облучения экспериментально выявлены только в нескольких единичных исследованиях и только для аномальных и дефектных объектов — точнее, для линий мышей с аномалиями в геноме и дефектами в репарации ДНК [5, 34, 68, 86]. В [68] (2005) можно найти сводку данных по дозовым зависимостям наследственных генетических эффектов в радиобиологических опытах на мышах и крысах без видимых аномалий и дефектов. Минимальные дозы для нахождения таких эффектов составляли 0,25–0,5 Гр, и эта ситуация практически не изменилась до настоящего времени [88, 89].

Можно утверждать, что в опытах на мелких лабораторных животных наследуемые эффекты облучения родителей продемонстрированы по самым разным параметрам (от молекулярных и генетических до выхода раков и пороков развития) почти с начала диапазона средних доз, хотя уверенная регистрация последствий требует облучения в дозах выше средних [68, 88, 89].

Однако для людей никаких общепризнанных международными организациями эффектов не выявлено (начиная с Хиросимы и Нагасаки). Данный факт не раз подчеркивался НКДАР и другими международными организациями [34, 35, 68, 155, 156]. В связи с этим, для вычисления удваивающей дозы у человека (дозы облучения, которая увеличивала бы частоту спонтанного мутагенеза для одного поколения вдвое) первоначально была использована частота мутирования по семи реперным генам у об-

лученных мышей. Удваивающая доза, рассматриваемая с 1972–1977 гг. как 1 Гр на поколение, явилась, таким образом, простой экстраполяцией эффектов у мышей на эффекты у человека. В 2001 г. этот методический подход был несколько модифицирован путем использования мутационной модели «человек — мышь» [4]. В этой модели за исходный фон берется частота наследственных заболеваний у человека, а за индуцированный облучением показатель — частота мутаций в генных локусах мышей. Можно видеть, что модель 2001 г. не основана на получении каких-то радиационно-эпидемиологических данных. К тому же и величина удваивающей дозы осталась практически без изменений (формально в 2001 г. стало 0,82 Гр, но НКДАР предложил оставить прежнюю дозу в 1 Гр во избежание «ненужной точности») [4, 17, 155].

Основную причину, по которой в различных когортах человека не удается зарегистрировать наследственные генетические эффекты после облучения в каких угодно дозах, связывают с низкой частотой мутагенеза у млекопитающих вкупе с высоким уровнем спонтанных генетических нарушений и патологий у человека. На подобном фоне трудно выявить малые флуктуации показателя — необходимы сотысячные выборки потомков. Кроме того, в отличие от мышей, у крупных животных с малым числом плодов генетические аномалии элиминируются на ранних стадиях развития *in utero* (недиагностированная беременность, недельная задержка наступления менструаций) и, таким образом, ускользают от анализа. Все сказанное касается не только серьезных фенотипических изменений типа видимых дефектов, пороков развития, заболеваний и смерти новорожденных, но и мутагенеза на глубоком молекулярном и генетическом уровне, типа нейтральных для отбора мутаций в минисателлитной ДНК [4, 14, 17, 35, 68, 155].

На 59-й сессии НКДАР (май 2012 г.) некоторые из ведущих членов президиума Комитета предлагали зафиксировать, наконец, в документах, что у человека наследственные эффекты облучения отсутствуют, а не просто что они не найдены. Но это крайнее мнение не нашло поддержку, поскольку человек не может быть исключением из мира живой природы, на экспериментальных объектах которой трансгенерационные эффекты радиационного воздействия выявляются отчетливо. Все дело в том, что ни в каких реальных эпидемиологических исследованиях нет возможности получить достоверные результаты в связи с априори заведомо малыми выборками. И потому в практическом плане можно считать, что никаких наследственных эффектов у человека нет (кроме известного изменения соотношения полов, показанного еще для пострадавших от атомной бомбардировки), хотя и имеются официальные виртуаль-

ные величины удваивающей дозы, используемые для формальных целей радиационной защиты [4, 14, 22, 35, 68].

Правда, в последние годы на субгенном уровне (точечные мутации на уровне экзона гена *p53*) у детей, оба родителя которых подверглись облучению незадолго до зачатия, причем только в дозах не ниже 2 Гр (семьи работников ПО «Маяк»), определенные изменения были отмечены [157, 158].

6.5. Детерминированные эффекты при средних дозах

Как правило, детерминированные эффекты возникают при кратковременном воздействии в сравнительно больших дозах с достаточно большой мощностью дозы излучения и характеризуются зависимостью между уровнем экспозиции и реакцией организма. В то же время протяженные (с малой мощностью дозы) и фракционированные воздействия менее эффективны в отношении большинства биологических последствий (включая и детерминированные), чем однократные воздействия с большой мощностью дозы. Это обусловлено способностью живых организмов к репарации повреждений и возможностью восстановления до определенных пределов нарушенных функций тканей и органов [1, 6, 14, 15, 19–24].

Хотя детерминированные эффекты наиболее ярко выражены при больших дозах облучения, но и при средних дозах можно зарегистрировать практически все последствия, за исключением разве что лучевой болезни. Наименьшие пороги имеют нарушения функционирования хрусталика и подавление репродуктивной функции.

Нарушения в хрусталике. Ранее считалось, что порог радиационных катаракт и нарушений в хрусталике составляет 0,5–2 Гр или минимум в 0,8 Гр [19, 22], но в последнее десятилетие появились новые данные, в результате чего этот порог настолько снизился, что некоторые авторы НКДАР предпочитают ныне конструкцию: «не ясно, существует ли он вообще» (см. прим. 3).

Латентный период проявления радиационных катаракт варьирует от нескольких месяцев до 20 лет, поэтому в случае факта облучения в прошлом никак нельзя исключить атрибутивность появившейся катаракты исходя только из длительного латентного периода.

Относительно недавние исследования дозовой зависимости выхода катаракт в японской когорте продемонстрировали наличие эффекта и при малых дозах облучения: OR (отношение шансов) при 1 Гр составило 1,39, а порог дозы имел значение 0,1 Гр [159], либо порог вовсе не был выявлен [160].

Воздействие после аварии на ЧАЭС являлось длительным, хроническим облучением. В совместном украинско-американском исследовании [161] были получены дополнительные данные в поддержку серьезного снижения величины порога для катаракты применительно к ликвидаторам. Некоторые оценки доз катарактогенного состояния дали величину 0,35 Гр, а OR при 1 Гр составил 1,42. Сходные результаты были получены при исследовании лиц, облучавшихся в детском возрасте по медицинским показаниям, когда предкатарактогенное состояние зарегистрировано спустя 31–46 лет после облучения в оцененной дозе 0,1 Гр на хрусталик [162]. НКДАР в результате приходит к выводу, что порог радиационных изменений хрусталика может быть снижен для радиации с низкой ЛПЭ до 0,1–0,3 Гр (см. в [36]).

Подавление репродуктивной функции. Семенники млекопитающих чувствительны к ионизирующей радиации: даже малые дозы вызывают временное подавление сперматогенеза у животных и человека (см. выше подраздел 5.5), средние приводят к длительной супрессии, а высокие дозы имеют следствием перманентную азооспермию [18, 118, 119].

Временная стерильность у мужчин может возникать при облучении семенников редкоионизирующей радиацией и в средних дозах, причем в качестве пороговой во всех отечественных пособиях по радиобиологии и радиационной медицине [19, 22], со ссылкой в лучшем случае на МКРЗ-60 (1990) [163], называется доза в 0,15 Гр. Как было указано выше в подразделе 5.5, это не совсем правомерно, поскольку есть ряд публикаций прежних лет об эффекте облучения семенников в дозах от 0,1 Гр. Тем не менее, понятно, что для средних доз картина более выражена. Высокая чувствительность семенников обнаружена на всех видах животных: мышах, крысах, кроликах, морских свинках, обезьянах, собаках, и она характеризуется угнетением сперматогенеза и снижением плодовитости в ранние пострadiационные сроки и при относительно низких уровнях экспозиции [19, 22, 164].

Таблица 4

Дозы облучения, вызывающие гибель всех яйцеклеток в яичнике у различных видов млекопитающих [19]

Вид	Доза, вызывающая гибель фолликулов, Гр		Доза, вызывающая гибель, Гр	
	Молодые особи	Взрослые особи	Растущих и Графовых фолликулов	Яйцевых зрелых фолликулов у взрослых
Мышь	0,15	0,5	22,0	0,15
Крыса	1,0	3,2	44,0	0,3
Морская свинка	—	15,0	—	—
Свинья	5,0	5,0	—	—
Обезьяна	20,0	7,0	50,0	3,5
Человек	—	5,0	—	3,0

В зависимости от дозы излучения, вида и возраста животного угнетение сперматогенеза может быть неполным или полным, временным или постоянным. В соответствии с этим сохраняется фертильность или развивается стерильность. Наиболее рано нарушения сперматогенеза выявляются через 1–3 сут [19]. Доза порядка 0,5 Гр может подавлять сперматогенез у человека до 8 мес [118]. Постоянная стерильность у человека отмечается при длительных воздействиях уже в больших дозах — 3,5–6 Зв, когда за год накапливалась доза порядка 2 Зв [19].

Несколько менее чувствительны репродуктивные клетки у женщин, но и здесь имеются отчетливые эффекты от средних доз, по крайней мере для грызунов. Наиболее чувствительными являются зрелые фолликулы, содержащие яйцеклетку. Их радиочувствительность десятикратно превышает чувствительность примордиальных фолликулов. В то же время радиочувствительность зрелых клеток неодинакова и увеличивается с изменением интервала времени от созревания до овуляции [19] (табл. 4).

Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная системы. В подразделе 5.5 были рассмотрены весьма спорные данные о возможности влияния на эти системы различных, в том числе малых, доз, которые не подтверждаются материалами НКДАР-2006 и 2010 (в которых называется порог в 1–2 Гр) [123, 124]. Но для области средних доз, даже лежащих ниже 0,5 Гр, подобные эффекты могут быть намного более вероятными, о чем свидетельствуют систематический обзор и два мета-анализа Little M.P. et al., 2008–2012 [120–122], послуживших основой соответствующего подробного раздела в МКРЗ-118 (2012) [18].

Согласно [19] и МКРЗ-60 [163], порог воздействия на систему кроветворения составляет 0,5 Гр, хотя снижение числа лимфоцитов можно наблюдать и при несколько меньших дозах. Словом, средние дозы — диапазон изменений, предшествующих лучевой болезни в ее костномозговой форме (*«при дозах 0,3–0,6 Гр появляется вероятность начала заболевания или наступления предболезни в результате облучения»* [165]). При дозе в 0,15 Гр при облучении *in utero* на-

блюдается порог наступления тяжелой умственной отсталости (что показано и на японской когорте), хотя заметный риск такой отсталости возникает только после доз свыше 1 Гр [19, 22, 165].

В целом, в диапазоне средних доз возможны некоторые изменения структур и функций клеток и тканей детерминированного плана, не перечисленные выше. Однако такие изменения преходящи, нередко лежат в рамках возможной коррекции адаптационными процессами и не обязательно приводят к развитию патологий. Вероятность лучевых ожогов, эритем и дерматитов в области средних доз отсутствует [19, 22, 24].

7. Эффекты облучения в больших дозах (1,0–10 Гр)

В области больших доз апоптотическая гибель клеток имеет место (по крайней мере это показано *in vitro*), однако все более значимый вклад начинает вносить некроз [19, 22–24, 166] и, как показано в последние годы, ранее не описанный механизм программированной клеточной гибели, именуемый некроптозом [167].

Повреждающие радиобиологические и цитогенетические эффекты, а также клеточная гибель, достигают высоких уровней. Равным образом становятся особо выраженными наследственные генетические эффекты у мелких лабораторных животных, в том числе трансгенерационная передача канцерогенных последствий необлученному потомству [4, 14, 68, 168]⁵. Собственно говоря, вся экспериментальная радиобиология дочернобыльского периода может быть названа радиобиологией больших доз [21, 29, 30]. Стимулирующие и адаптирующие последствия облучения, если и описаны в отдельных случаях [46, 49, 51], то только для пролонгированного или хронического воздействия. Разумеется, возможная иммуностимуляция или другие благоприятные феномены не отменяют вероятности ни стохастических, ни детерминированных эффектов иного плана.

Очевидно, что для области доз 1–10 Гр все рассмотренные выше стохастические эффекты приобретают значительно большую вероятность и, значит, в большем проценте случаев могут быть атрибутивными радиационному воздействию.

Лейкозы и при остром, и при хроническом облучении достоверно учащаются в области высоких доз. Равным образом это происходит и с солидными раками [1, 6, 14–24, 29, 30, 33, 36]. Конечно, различные солидные раки могут иметь неодинаковые квазипороги эффекта (т.е. дозы, ниже которой их учащение не удалось выявить, возможно, вследствие недоста-

точной статистической мощности исследований), но практически все такие «пороги» будут лежать либо в конечной области средних, либо в начальной области больших доз, во всяком случае, для острого облучения. Что касается хронического воздействия, то, понятно, указанные величины могут значительно возрастать и даже выходить далеко за рамки диапазона больших доз. На этом факте построена лучевая терапия, когда дозы фракционированного облучения на опухоль и даже тотального воздействия могут достигать десятков грей [1, 6, 14, 18, 19, 22, 29, 30, 33]. Тем не менее, онкологические больные выживают, хотя у них и имеются определенные детерминированные последствия. К примеру, при дозах на гипофиз ≥ 20 Гр в комбинации с дозами на щитовидную железу ≥ 10 Гр может наступить гипотиреоз, в то время как после доз ≥ 20 Гр и ≥ 15 Гр — гипертиреоз [169].

Наиболее тяжелым детерминированным последствием облучения в больших дозах является острая и хроническая лучевая болезнь. Легкая степень патологии наступает уже после острого однократного воздействия в дозе 1 Гр, т.е. на грани средних и больших доз. Далее, в диапазоне доз 1–6 Гр различают три степени тяжести ОЛБ: ОЛБ I (легкой) степени (1–2 Гр); ОЛБ II (средней) степени (2–4 Гр); ОЛБ III (тяжелой) степени (4–6 Гр). При дозах выше 6 Гр ОЛБ оценивают как крайне тяжелую, IV степени, выделяя переходную, кишечную, церебральную и токсемическую формы. Две последние формы ОЛБ развиваются при дозах в несколько десятков грей (т.е. при очень больших дозах; см. ниже), причем гибель наступает в течение двух суток от тяжелого капилляротоксикоза, приводящего, в частности, к острому повышению внутричерепного давления [19–24, 29, 30, 33, 170].

В то же время для сотрудников аварийных служб ЧАЭС, находившихся на станции в первые часы после взрыва, описаны случаи полного излечения при дозах до 10 Гр. В монографии А.К. Гуськовой с соавторами упомянут больной 1961 года рождения, дежурный слесарь на 4-м блоке ЧАЭС в ночь на 26.04.1986 г. Для него доза внешнего γ -излучения была оценена по цитогенетическим данным как 9,8 Гр. Пострадавший выжил, хотя и стал инвалидом (в том числе по зрению — удаление хрусталиков) и умер только в 2010 г., т.е. через 24 года после выздоровления, причем причиной явилась печеночная недостаточность, обусловленная алкоголизмом [171].

В диапазоне больших доз длительного воздействия возможна и хроническая лучевая болезнь. Это самостоятельная нозологическая форма лучевого поражения, развивающегося в результате продолжительного облучения в дозах, суммарно достигающих 1,0–3,0 Гр при интенсивности облучения (мощности дозы) порядка 0,001–0,003 Гр/сут. Сроки развития проявлений зависят от мощности дозы и варьируют от нескольких месяцев до 1–3 лет [19–22, 126, 170].

⁵ У людей, как было рассмотрено выше в подразделе, наследственные генетические эффекты облучения не выявлены ни при каких дозах.

Таблица 5

**Суммирующая сводка данных по эффектам облучения
для ординальных диапазонов доз радиации с низкой ЛПЭ**

Дозовый диапазон	Радиобиологические и цитогенетические эффекты	Стохастические эффекты*	Детерминированные эффекты
Очень малые дозы (до 0,01 Гр)	Повреждения ДНК (ОР и ДР) и апоптоз; через систему трансдукции сигнала — стимулирующие и гормезисные эффекты. Слабая индукция репарации ДНК и отсутствие регистрируемых цитогенетических повреждений	Раки у детей после облучения <i>in utero</i> в дозах, начиная с 10 мГр. Данные 2013 г. об учащении лейкозов у детей при проживании в условиях более высокого ЕРФ (от 4 мГр) в Великобритании (т.е. в том числе <i>in utero</i>) [66]; требуют подтверждений	Не выявляются
Малые дозы (0,01–0,1 Гр)	Простые и комплексные повреждения ДНК и апоптоз. Индукция репарации ДНК, стимулирующие и гормезисные эффекты, передающиеся через систему трансдукции сигнала. Увеличение частоты нестабильных aberrаций хромосом и микроядер	Проблематичность возможности зарегистрировать учащение раков и лейкозов для любых реальных когорт вследствие априорно недостаточной статистической мощности. Отдельные публикации последних лет о достоверном учащении раков и лейкозов для ряда групп людей (воздействия при повышенном ЕРФ и КТ)	Единичные данные о временном подавлении сперматогенеза у млекопитающих
Средние дозы (0,1–1 Гр)	Отчетливые повреждающие радиобиологические последствия; окончание диапазона стимулирующих и гормезисных феноменов	Воспроизводимые эффекты по выходу раков и лейкозов при остром и хроническом облучении. Наследственные генетические эффекты в опытах на мелких лабораторных животных	Порог нарушений в хрусталике (0,1–0,3 Гр или даже ниже). Отчетливое временное угнетения сперматогенеза у людей и животных. Супрессия в системе кроветворения. Отсутствие лучевых ожогов, эритем и дерматитов. Умственная отсталость при облучении <i>in utero</i> . Слабые эффекты противолучевых средств
Большие дозы (1–10 Гр)	Наилучший диапазон для регистрации повреждающих радиобиологических эффектов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	То же	Ярко выраженные клинические и тканевые последствия; острая и хроническая лучевая болезнь. Выраженные защитные эффекты противолучевых средств. Локальное облучение приводит к эритемам, но не к лучевым ожогам
Очень большие (сверхбольшие) дозы (свыше 10 Гр)	Из-за гибели значительной части клеток — нерепрезентативный диапазон для большинства радиобиологических экспериментов	Вследствие удаления клеток со слабым геномом или потенциально злокачественных — парадоксальное снижение частоты выхода раков по сравнению с большими дозами (хроническое воздействие)	То же. Кишечный и церебральный синдромы. Как правило, отсутствие эффекта противолучевых средств по выживаемости. Отчетливые лучевые ожоги и язвы

Примечание:

* Для людей отсутствуют достоверные и признанные международными организациями трансгенерационные эффекты для любых диапазонов доз. В опытах на грызунах наследственные эффекты облучения начинают выявляться при средних дозах — от 0,25 до 0,5 Гр

Местное поражение даже в больших дозах (до 10 Гр) не приводит к существенным лучевым ожогам; для этих последствий требуются еще большие дозы [19–22, 170]. Тем не менее эритемы могут иметь место при локальном облучении в дозах порядка 2–6 Гр [18]. Временное и перманентное облысение также характерно для диапазона больших доз (пороги при 3 и 7 Гр соответственно) [18].

Наконец, в качестве радиационных синдромов могут развиваться различные дисфункции, в том числе дисгормональные [19–24, 165, 170]. Перечисленные в предыдущем разделе, посвященном облучению в средних дозах, детерминированные эффекты, безусловно, приобретают в диапазоне больших доз значительно более тяжелый характер.

Важно отметить, что по некоторым показателям эффекты в области больших доз могут даже превышать эффекты сверхбольших доз (более 10 Гр). Этот парадоксальный момент рассмотрен в следующем разделе.

8. Эффекты радиации в очень больших дозах (свыше 10 Гр)

Уже при дозах 6–10 Гр острого воздействия развивается переходная форма болезни, протекающая не только с тяжелым костномозговым синдромом, но и с выраженным поражением кишечника. При дозах 10–20 Гр возникает собственно поражение кишечника (кишечный синдром), заканчивающееся летальным исходом спустя 8–16 сут. При дозах 20–80 Гр

развивается токсический синдром с клиническими проявлениями в виде сосудистых расстройств и метаболических нарушений; смерть наступает на 4–7-е сут; поражение нервной системы носит вторичный характер. Наконец, при дозах выше 80 Гр возникает церебральный синдром (коллапс, судороги и др. неврологические расстройства), завершающийся смертью в первые часы или несколько суток [19–24, 29, 30, 33, 170, 171]. Для доз свыше 10 Гр при локальном воздействии продемонстрированы лучевые ожоги и язвы [18–22, 24, 170].

Таким образом, детерминированные эффекты при сверхбольших дозах могут быть еще более тяжелыми, чем для доз до 10 Гр. В то же время для сверхвысоких доз, вследствие клеточного «очищения» (удаления клеток со слабым геномом или потенциально злокачественных), имеет место парадоксальный момент меньшей частоты выхода раков. Это показано, в частности, для раков щитовидной железы как отдаленного последствия лучевой терапии в детском возрасте. Кривая «доза—эффект» для избыточного относительного риска после накопленной дозы 20 Гр снижается по сравнению с меньшими дозами [172].

Равным образом, в [173] для таких же последствий лучевой терапии в детском возрасте максимальный избыточный относительный риск был продемонстрирован для дозы 6 Гр; для дозы 20 Гр это значение снижалось на 53 %, а для дозы 40 Гр — на 95 %. Анализ математической модели привел авторов к выводу, что они имели дело с истинным спадом кривой зависимости, т.е. были получены доказательства истинного снижения выхода раков при сверхвысоких дозах. Понятно, что все подобные исследования отдаленных последствий в области сверхвысоких доз проводились исключительно для фракционированного и хронического облучения, поскольку нет никаких способов устранить летальность в этой области доз для острого облучения [19–24, 29, 30, 33, 170, 171].

9. Суммирующие выводы и рекомендации

Суммирующая сводка данных по эффектам облучения для разных диапазонов доз радиации с низкой ЛПЭ представлена в табл. 5.

Представленная сводка данных, в целом не имеющая полных аналогов, может послужить в качестве практического руководства для экспертных советов по установлению причинной связи различных состояний здоровья и патологий с радиационным фактором, а также быть пособием для компетентных и официальных лиц, принимающим решение в области радиационной безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. United Nations. New York, 2000, P. 297–450.
2. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex E. Occupational radiation exposures. United Nations. New York, 2000, P. 499–654.
3. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Exposures from natural radiation sources. United Nations. New York, 2000, P. 84–155.
4. UNSCEAR 2001. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex Hereditary effects of radiation. United Nations. New York, 2001, P. 5–160.
5. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. United Nations. New York, 2009, P. 1–79.
6. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. New York, 2008, P. 17–322.
7. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. United Nations. New York, 2011, P. 47–219.
8. UNSCEAR 2010. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Volume I. Annex A. Medical radiation exposures. United Nations. New York, 2010, P. 23–220.
9. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Biological mechanism of radiation action at low doses. New York, 2012, 35 pp.
10. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Uncertainties in risk estimates for radiation-induced cancer. New York, 2014, 219 pp.
11. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. New York, 2013, P. 1–268.
12. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex A. Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 great east-Japan earthquake and tsunami. United Nations. New York, 2013. 311 pp.
13. Wing S. Basics of Radiation Epidemiology // The Hanford Health Information Network, 2000. <http://www.doh.wa.gov/hanford/publications/health/mon4.htm>.
14. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council. (<http://www.nap.edu/catalog/11340.html>. Дата обращения 1.02.2015.)

15. *Dauer L.T., Brooks A.L., Hoel D.G. et al.* Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low-dose ionizing radiation. // *Radiat. Prot. Dosim.* 2010, **140**, No. 2, P. 103–136. (Дополнение к BEIR-VII.)
16. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. *Annals of the ICRP*. Ed. by *J. Valentin*. Amsterdam — New-York: Elsevier, — 2006, 147 pp.
17. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. // *Annals of the ICRP*. Ed. by *J. Valentin*. Amsterdam — New York: Elsevier, 2007, 329 pp.
18. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Annals of the ICRP*. Ed. by *C.H. Clement*. Amsterdam — New York: Elsevier, 2012, 325 pp.
19. Радиационная медицина. Под ред. *Л.А. Ильина*. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд.АТ. 2004, 992 с.
20. Радиационная медицина. Под ред. *Л.А. Ильина*. Т. 2. Радиационные поражения человека. — М.: Изд.АТ. 2004, 420 с.
21. *Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д.* Лучевая болезнь человека (очерки). — М.: Медицина, 1971, 380 с.
22. *Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.* Радиобиология человека и животных: Учеб. пособие. — М.: Высшая школа, 2004, 549 с.
23. *Цыб А.Ф., Будагов Р.С., Замулаева И.А. и соавт.* Радиация и патология: Учеб. Пособие. Под ред. *А.Ф. Цыба*. — М.: Высшая школа, 2005, 341 с.
24. *Гребенюк А.Н., Стрелова О.Ю., Лебеза В.И., Степанова В.Н.* Основы радиобиологии и радиационной медицины. Учеб. пособие. — Санкт-Петербург: Фолиант, 2012, 227 с.
25. *Котеров А.Н.* Молекулярно-клеточные закономерности, обуславливающие эффекты действия малых доз ионизирующей радиации. // *Мед. радиол. и радиац. Безопасность*, 2000, **45**, № 5, С. 5–20.
26. *Решение V съезда* по радиационным исследованиям. Москва, 2006 г. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2006, **46**, № 4, С. 508–510.
27. Радиобиологическое общество Украины. Решение Международной конференции «Радиобиологические и радиоэкологические аспекты Чернобыльской катастрофы». г. Славутич, 11–15 апреля 2011 г. (<http://refdb.ru/look/1955879.html>. Дата обращения 1.03.2015.)
28. ICRP Publication 26. The 1977 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. // *Annals of the ICRP*. Amsterdam, New York, 1977, **1**, No. 3.
29. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных. Учеб. пособие. — М.: Высшая школа, 1977, 368 с.
30. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных: Учеб. пособие. — М.: Высшая школа, 1984, 375 с.
31. ICRP Publication 41. The 1984 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. // *Annals of the ICRP*. Amsterdam, New York, 1984, **14**, No. 3.
32. ICRP Publication 60. The 1991 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP*. Amsterdam, New York, 1991, **21**, No. 1–3.
33. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных: Учеб. пособие. — М.: Высшая школа, 1988, 424 с.
34. *Котеров А.Н.* Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2009, **54**, № 3, С. 5–26.
35. *Котеров А.Н.* Малые дозы радиации: факты и мифы. Книга первая. Основные понятия и нестабильность генома. — М.: Изд-во «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», 2010, 283 с.
36. *Котеров А.Н.* От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2013, **58**, № 2, С. 5–21.
37. *Котеров А.Н.* Проблемы поиска средств противолучевой защиты человека в свете достижений генетики старения. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2013, **53**, № 5, С. 487–494.
38. *Rothkamm K., Lobrich M.* Evidence for lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, **100**, No. 9, P. 5057–5062.
39. *Rothkamm K., Balroop S., Shekhdar J. et al.* Leukocyte DNA damage after multi-detector row CT: a quantitative biomarker of low-level radiation exposure. // *Radiology*, 2007, **242**, No. 1, P. 244–251.
40. *Asaithamby A., Chen D.J.* Cellular responses to DNA double-strand breaks after low-dose γ -irradiation. // *Nucleic Acids Res.*, 2009, **37**, 12, P. 3912–3923.
41. *Grudzinski S., Raths A., Conrad S. et al.* Inducible response required for repair of low-dose radiation damage in human fibroblasts. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, **107**, No. 32, P. 1405–1410.
42. *Beels L., Bacher K., Smeets P. et al.* Dose-length product of scanners correlates with DNA damage in patients undergoing contrast CT. // *Eur. J. Radiol* 2012, **81**, No. 7, P. 1495–1499.

43. Beck M., Moreels M., Jacquet P. et al. X-irradiation induces cell death in fetal fibroblasts. // *Int. J. Mol. Med.*, 2012, **30**, No. 1, P. 114–118.
44. Васильев С.А., Степанова Е.Ю., Кутенков О.П. и соавт. Двунитевые разрывы ДНК в лимфоцитах человека после однократного воздействия импульсно-периодического рентгеновского излучения в малых дозах: нелинейная дозовая зависимость. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2012, **52**, № 1, С. 31–38.
45. Газиев А.И. Низкая эффективность репарации критических повреждений ДНК, вызываемых малыми дозами радиации. // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2011, **51**, № 5, С. 512–529.
46. Luckey T.D. Hormesis with Ionizing Radiation. CRC Press — Boca Raton, FL, 1980.
47. Planel H., Soleilhavoup J.P., Tixador R. et al. Influence on cell proliferation of background radiation or exposure to very low chronic gamma radiation. // *Health Phys.*, 1987, **52**, No. 5, P. 571–578.
48. Яворовский З. Гормезис: благоприятные эффекты излучения. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 1997, **42**, № 2, С. 11–17.
49. Кузин А.М. Радиационный гормезис. В кн.: *Радиационная медицина*. Под ред. Л.А. Ильина. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд. АТ. 2004. С. 861–871.
50. Calabrese E.J. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. Re-framing the dose-response relationship. // *EMBO reports*, 2004, **5**, Special issue, P. S37–S40.
51. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиационное воздействие на организм — положительные эффекты. — М.: Информ-Атом, 2005, 246 с.
52. Ogura K., Magae J., Kawakami Y., Koana T. Reduction in mutation frequency by very low-dose gamma irradiation of *Drosophila melanogaster* germ cells. // *Radiat. Res.*, 2009, **171**, No. 1, P. 1–8.
53. Lehrer S., Rosenzweig K.E. Lung cancer hormesis in high impact States where nuclear testing occurred. // *Clin. Lung Cancer*, 2015, **16**, No. 2, P. 152–155.
54. Котеров А.Н., Никольский А.В. Адаптация к облучению *in vivo*. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 1999, **39**, № 6, С. 648–662.
55. Day T.K., Zeng G., Hooker A.M. et al. Extremely low doses of X-radiation can induce adaptive responses in mouse prostate. // *Dose Response*, 2007, **4**, No. 5(4), P. 315–322.
56. Day T.K., Hooker A.M., Zeng G., Sykes P.J. Low dose X-radiation adaptive response in spleen and prostate of Atm knockout heterozygous mice. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 2007, **83**, No. 8, P. 523–534.
57. Mitchel R.E., Jackson J.S., Carlisle S.M. Upper dose thresholds for radiation-induced adaptive response against cancer in high-dose-exposed, cancer-prone, radiation-sensitive Trp53 heterozygous mice. // *Radiat. Res.*, 2004, **162**, No. 1, P. 20–30.
58. Cai L., Liu S. Effect of cycloheximide on the adaptive response induced by low dose radiation. // *Biomed. Environ. Sci.*, 1992, **5**, No. 1, P. 46–52.
59. Staudacher A.H., Blyth B.J., Lawrence M.D. et al. If bystander effects for apoptosis occur in spleen after low-dose irradiation *in vivo* then the magnitude of the effect falls within the range of normal homeostatic apoptosis. // *Radiat. Res.*, 2010, **174**, No. 6, P. 727–731.
60. Joiner M.C., Marples B., Lambin P. et al. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, **49**, No. 2, P. 379–389.
61. Котеров А.Н. Малые дозы ионизирующей радиации: подходы к определению диапазона и основные радиобиологические эффекты. В кн.: *Радиационная медицина*. Под ред. Л.А. Ильина. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд. АТ. 2004. С. 871–925.
62. Stewart A.M., Webb K.W., Hewitt D. A survey of childhood malignancies. // *Brit. Med. J.*, 1958, **30**, No. 5086, P. 1495–1508.
63. Bithell J.F., Stewart A.M. Prenatal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. // *Brit. J. Cancer*, 1975, **31**, No. 3, P. 271–287.
64. Doll R., Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. // *Brit. J. Radiol.*, 1997, **70**, P. 130–139.
65. Boice J.D., Miller R.W. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. // *Teratology*, 1999, **5**, No. 4, P. 227–233.
66. Kendall G.M., Little M.P., Wakeford R. et al. A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980–2006. // *Leukemia*, 2013, **27**, No. 1, P. 3–9.
67. Яблоков А.В. Миф о безопасности малых доз радиации: Атомная мифология. — М.: Центр экологической политики России. ООО «Проект-Ф», 2002, 145 с.
68. Koterov A.N. Genomic instability at exposure of low dose radiation with low LET. Mythical mechanism of unproved carcinogenic effects. // *Int. J. Low Radiation*, 2005, **1**, No. 4, P. 376–451.
69. Hahn E.W., Feingold S.M., Simpson L., Batata M. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. // *Cancer*, 1982, **50**, No. 2, P. 337–340.
70. Хансон К.П., Комар В.Е. Молекулярные механизмы радиационной гибели клеток. — М.: Энергоатомиздат. 1985, 152 с.
71. Rogakou E.P., Pilch D.R., Orr A.H. et al. DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation

- on Serine 139. // *J. Biol. Chem.*, 1998, **273**, No. 10, P. 5858–5868.
72. Neumaier T., Swenson J., Pham Ch. et al. Evidence for formation of DNA repair centers and dose-response nonlinearity in human cells. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, **109**, No. 2, P. 443–448.
 73. Baure J., Izadi A., Suarez V. et al. Histone H2AX phosphorylation in response to changes in chromatin structure induced by altered osmolarity. // *Mutagenesis*, 2009, **24**, No. 2, P. 161–167.
 74. De Feraudy S., Revet I., Bezrookove V. et al. A minority of foci or pan-nuclear apoptotic staining of γ H2AX in the S phase after UV damage contain DNA double-strand breaks. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, **107**, No. 15, P. 6870–6875.
 75. Корыстов Ю.Н. Анализ радиобиологических данных, обосновывающих оценку канцерогенного риска малых доз ионизирующей радиации. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2015, **60**, № 2, С. 66–81.
 76. Sutherland B.M., Bennett P.V., Sutherland J.C., Laval J. Clustered DNA damages induced by x rays in human cells. // *Radiat. Res.*, 2002, **157**, No. 6, P. 611–616.
 77. Sutherland B.M., Bennett P.V., Cintron-Torres N. et al. Clustered DNA damages induced in human hematopoietic cells by low doses of ionizing radiation. // *J. Radiat. Res. (Tokyo)*, 2002, **43**, Suppl. P. S149–S152.
 78. Feinendegen L.E. Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis. // *Brit. J. Radiol.*, 2005, **78**, No. 925, P. 3–7.
 79. Schanz S., Schuler N., Lorat Y. et al. Accumulation of DNA damage in complex normal tissues after protracted low-dose radiation. // *DNA Repair (Amst)*, 2012, **11**, No. 10, P. 823–832.
 80. Rube C.E., Dong X., Kühne M. et al. DNA double-strand break rejoining in complex normal tissues. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, **72**, No. 4, P. 1180–1187.
 81. Beels L., Werbruggen J., Thierens H. Dose response and repair kinetics of gamma-H2AX foci induced by *in vitro* irradiation of whole blood and T-lymphocytes with X- and gamma-radiation. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 2010, **86**, No. 9, P. 760–768.
 82. Su Y., Meador J.A., Geard C.R., Balajee A.S. Analysis of ionizing radiation-induced DNA damage and repair in three-dimensional human skin model system. // *Exp. Dermatol.*, 2010, **19**, No. 8, P. e16–e22.
 83. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998, 352 с.
 83. Котеров А.Н., Никольский А.В. Молекулярные и клеточные механизмы адаптивного ответа у эукариот. // *Укр. биохим. журн.*, 1999, **71**, № 3, С. 13–25.
 84. *Apoptosis and cell cycle control in cancer*. Basic mechanisms and implications for treating malignant disease. Ed. by N. Shaun, B. Thomas. UK. BIOS Scientific publishers Ltd, 1996, 238 pp.
 85. Котеров А.Н. Заклинания о нестабильности генома после облучения в малых дозах. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2004, **49**, № 4. С. 55–72.
 86. Котеров А.Н. Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне *in utero*. // *Радиац. биология. Радиоэкология*, 2006, **46**, № 5, С. 585–596.
 87. Котеров А.Н. Радиационно-индуцированная нестабильность генома при действии малых доз радиации в научных публикациях и в документах международных организаций последних лет. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2009, **54**, № 4, С. 5–13.
 88. Котеров А.Н. История мифа о нестабильности генома при малых дозах радиации. Научная точка, вероятно, поставлена. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2014, **59**, № 1, С. 5–19.
 89. Котеров А.Н. Новые факты об отсутствии индукции нестабильности генома при малых дозах радиации с низкой ЛПЭ и соответствующие выводы о пороге эффекта в сообщении НКДАР-2012. // *Радиац. биология. Радиоэкология*, 2014, **54**, № 3, С. 309–312.
 90. Котеров А.Н. Перспективы учета «эффекта свидетеля» при оценке радиационных рисков. // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*, 2011, № 1, С. 7–19.
 91. Lloyd D.C., Edwards A.A., Leonard A. et al. Frequencies of chromosomal aberrations induced in human blood lymphocytes by low doses of X-rays. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 1988, **53**, No. 1, P. 49–55.
 92. Lloyd D.C., Edwards A.A., Leonard A. et al. Chromosomal aberrations induced in human lymphocytes induced *in vitro* by very low doses of X-rays. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 1992, **61**, No. 3, P. 335–343.
 92. Iwasaki T.Y., Takashima T., Suzuki M. et al. The dose response of chromosome aberrations in human lymphocytes induced *in vitro* by very low-dose γ rays. // *Radiat. Res.*, 2011, **175**, No. 2, P. 208–213.
 93. Livingston G.K., Foster A.E., Elson H.R. Effect of *in vivo* exposure to iodine-131 on the frequency and persistence of micronuclei in human lymphocytes. // *J. Toxicol. Environ. Health.*, 1993, **40**, No. 2–3, P. 367–375.
 94. Norman A., Cochran S.T., Sayre J.W. Meta-analysis of increases in micronuclei in peripheral blood lymphocytes after angiography or excretory urography. // *Radiat. Res.*, 2001, **155**, No. 5, P. 740–743.
 95. Depuydt J., Baert A., Vandersickel V. et al. Relative biological effectiveness of mammography X-rays at the level of DNA and chromosomes in lymphocytes. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 2013, **89**, No. 7, P. 532–538.
 96. Boei J.J., Vermeulen S., Skubakova M.M. et al. No threshold for the induction of chromosomal damage at

- clinically relevant low doses of X rays. // *Radiat. Res.*, 2012, **177**, No. 5, P. 602–613.
97. *Hernandez L., Terradas M., Martin M. et al.* Increased mammogram-induced DNA damage in mammary epithelial cells aged *in vitro*. // *PLoS One*, 2013, **8**, No. 5. e63052.
 98. *Sigurdson A.J., Bhatti P., Preston D.L. et al.* Routine diagnostic X-ray examinations and increased frequency of chromosome translocations among U.S. radiologic technologist. // *Cancer Res.*, 2008, **68**, No. 21, P. 8825–8831.
 99. *Webster E.W.* Garland lecture. On the question of cancer induction by small X-ray doses. // *Amer. J. Roentgenol.*, 1981, **137**, No. 4, P. 647–666.
 100. Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. — М.: Наука, 1995, 158 с.
 101. Ярмоненко С.П. Проблемы радиобиологии в конце XX столетия. // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1997, **37**, № 4. С. 488–493.
 102. Временные допустимые уровни суммарного облучения населения в первый год после аварии на ЧАЭС. — М.: МЗ РФ, 1986.
 103. *Wing S., Shy C., Wood J. et al.* Mortality among workers at Oak Ridge National Laboratory. Evidence of radiation effects in follow-up through 198. // *J. Amer. Med. Assoc.*, 1991, **265**, No. 11, P. 1397–1402.
 104. *Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al.* Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: retrospective cohort study in 15 countries. // *Brit. Med. J.*, 2005, **331**, No. 7508, P. 77.
 105. *Pierce D.A., Preston D.L.* Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. // *Radiat. Res.*, 2000, **154**, No. 2, P. 178–186.
 106. *Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. et al.* Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. // *Radiat. Res.*, 2007, **168**, No. 1, P. 1–64.
 107. *Ron E., Modan B., Preston D. et al.* Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. // *Radiat. Res.*, 1989, **120**, No. 3, P. 516–531.
 108. Заключение Российской научной комиссии по радиологической защите по докладу «Оценка радиационных рисков онкологической заболеваемости и смертности среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра». // *Радиация и риск*, 2010, **19**, № 4. С. 7.
 109. *Kesminiene A., Evrard A.S., Ivanov V.K. et al.* Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. // *Radiat. Res.*, 2008, **170**, No. 6, P. 721–735.
 110. *Nair R.R., Rajan B., Akiba S. et al.* Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. // *Health Phys.*, 2009, **96**, No. 1, P. 55–66.
 111. *Tao Z., Akiba S., Zha Y. et al.* Cancer and non-cancer mortality among inhabitants in the high background radiation area of Yangjiang, China (1979–1998). // *Health Phys.*, 2012, **102**, No. 2, P. 173–181.
 112. *Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P. et al.* Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. // *Lancet*, 2012, **380**, No. 9840, P. 499–505.
 113. *Mathews J.D., Forsythe A.V., Brady Z. et al.* Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. // *Brit. Med. J.*, 2013, **346**, f2360.
 114. *Krille L., Dreger S., Schindel R. et al.* Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2015, **54**, No. 1, P. 1–12.
 115. Рожественский Л.М. Анализ данных эпидемиологических исследований радиоканцерогенного эффекта и подходов к определению границы малых доз в аспекте пороговости биологически вредного действия ионизирующей радиации. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2003, **43**, № 2, С. 227–236.
 116. *Rozhdestvensky L.M.* Alternatives of non-threshold and threshold concepts of cancerogenic and mutagenic effects of low LET radiation: the analysis of postulates and arguments. // *Int. J. Low Radiation.*, 2006, **2**, № 3/4, P. 154–171.
 117. Рожественский Л.М. Порог стохастических эффектов ионизирующего излучения: аргументы «про» и «contra». Прикладная реализация. // *Радиационная биология. Радиоэкология*, 2011, **51**, № 5, С. 576–594.
 118. *Abuelhija M., Weng C.C., Shetty G., Meistrich M.L.* Rat models of post-irradiation recovery of spermatogenesis: interstrain differences. // *Andrology*, 2013, **1**, No. 2, P. 206–215.
 119. *Clifton D.K., Bremner W.J.* The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. // *J. Andrology*, 1983, **4**, No. 6, P. 387–392.
 120. *Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al.* A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. // *Radiat. Res.*, 2008, **169**, No. 1, P. 99–109.
 121. *Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al.* Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2010, **49**, No. 2, P. 139–153.
 122. *Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D. et al.* Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. // *Environ. Health Perspect.*, 2012, **120**, No. 11, P. 1503–1511.

123. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. United Nations. New York, 2006, P. 325–383.
124. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-seventh session, includes Scientific Report: summary of low-dose radiation effects on health. United Nations. New York, 2011, 106 pp.
125. Туков А.П. Болезни крови и кроветворных органов у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. // Гематология и трансфузиология, 2000, № 5, С. 31–33.
126. Аклеев А.В. Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. — Челябинск: Книга, 2012, 464 с.
127. Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al. Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. // Radiat. Res., 2010, **174**, No. 2, P. 155–168.
128. Takhaouov R.M., Karpov A.B., Semenova Yu.V. et al. Structural and functional changes in cardiovascular system at arterial hypertension in persons exposed to ionizing radiation. // Int. J. Low Radiation., 2006, **2**, No. № 3/4, P. 299–308.
129. Lemon J.A., Taylor K., Verdecchia K. et al. The influence of Trp53 in the dose response of radiation-induced apoptosis, DNA repair and genomic stability in murine haematopoietic cells. // Dose Response, 2014, **12**, No. 3, P. 365–385.
130. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex G. Biological effects at low radiation doses. New York, 2000, P. 73–175.
131. Sakamoto K., Miyamoto M., Waiabe. N. The effect of low-dose total body irradiation on tumor control. // Jpn. J. Cancer Clin., 1987, **33**, P. 1633.
132. Sakamoto K., Miyamoto M. Tumor control effect by total body irradiation. // Oncologia, 1987, **20**, No. 2, P. 86.
133. Sakamoto K., Myojin M. Fundamental and clinical studies on tumor control by total body irradiation. // Amer. Nucl. Soc. Trans., 1996, **75**, P. 404.
134. Sakamoto K., Myogin M., Hosoi Y. et al. Fundamental and clinical studies on cancer control with total or upper half body irradiation, // J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol., 1997, **9**, P. 161–175.
135. Cuttler J.M. Low-dose irradiation therapy to cure gas gangrene infections. // Int. J. Low Radiation, 2004, **1**, No. 3, P. 318–328.
136. Shimizu Y., Kato H., Schull W.J. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950–1985: Part 2: Cancer mortality based on the recently revised doses (DS 86). // Radiat. Res., 1990, **121**, No. 2, P. 120–141.
137. Richardson D.B., Sugiyama H., Nishi N. et al. Ionizing Radiation and Leukemia Mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950–2000. // Radiat. Res., 2009, **172**, No. 3, P. 368–382.
138. Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al. Ionizing radiation and risk of chronic lymphocytic leukemia in the 15-country study of nuclear industry workers. // Radiat. Res., 2008, **170**, No. 5, P. 661–665.
139. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. // Radiat. Res., 2007, **167**, No. 4, P. 396–416.
140. Kubale T.L., Daniels R.D., Yiin J.H. et al. A nested case-control study of leukemia mortality and ionizing radiation at the Portsmouth Naval Shipyard. // Radiat. Res., 2005, **164**, No. 6, P. 810–819.
141. Howe G.R., Zablotska L.B., Fix J.J. et al. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. // Radiat. Res., 2004, **162**, No. 5, P. 517–526.
142. Hwang S.L., Guo H.R., Hsieh W.A. et al. Cancer risks in a population with prolonged low dose-rate gamma-radiation exposure in radiocontaminated buildings, 1983–2002. // Int. J. Radiat. Biol., 2006, **82**, No. 12, P. 849–858.
143. Krestinina L., Preston D.L., Davis F.G. et al. Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the contaminated Techa River, 1953–2005. // Radiat. Environ. Biophys., 2010, **49**, No. 2, P.195–201.
144. Иванов В., Цыб А., Панфилов А. и др. Определение групп потенциального радиационного риска среди персонала ПО «Маяк». // Бюлл. по атомной энергии, 2006, № 6, С. 18–24.
145. Preston D.L., Pierce D.A., Shimizu Y. et al. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. // Radiat. Res., 2004, **162**, No. 4, P. 377–389.
146. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. // Radiat. Res., 2003, **160**, No. 4, P. 381–407.
147. Little M.P., Muirhead C.R. Derivation of low-dose extrapolation factors from analysis of curvature in the cancer incidence dose response in Japanese atomic bomb survivors. // Int. J. Radiat. Biol., 2000, **76**, No. 7, P. 939–953.
148. Krestinina L.Yu., Davis F., Ostroumova E.V. et al. Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa river cohort: 1956–2002. // Int. J. Epidemiol., 2007, **36**, No. 5, P. 1038–1046.
149. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Генные маркеры раков щитовидной железы радиационной этиологии: актуальность поиска и совре-

- менное состояние проблемы. // Радиационная биология. Радиационная экология, 2015, **55**, № 2.
150. Hayashi Y., Lagarde F., Tsuda N. et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors: tumor characteristics and radiation risk. // Cancer, 2010, **116**, No. 7, P. 1646–1655.
 151. Dickman P.W., Holm L.E., Lundell G. et al. Thyroid cancer risk after thyroid examination with ^{131}I : a population-based cohort study in Sweden. // Int. J. Cancer, 2003, **106**, No. 4, P. 580–587.
 152. Hahn K., Schnell-Inderst P., Grosche B., Holm L.E. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood. // Radiat. Res., 2001, **156**, No. 1, P. 61–70.
 153. Hall P., Mattsson A., Boice J.D. Jr. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. // Radiat. Res., 1996, **145**, No. 1, P. 86–92.
 154. Holm L.-E. Thyroid cancer after exposure to radioactive ^{131}I . // Acta Oncol., 2006, **45**, No. 8, P. 1037–1040.
 155. Котеров А.Н., Бирюков А.П. Дети ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 1. Оценка принципиальной возможности зарегистрировать радиационные эффекты. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2012, **57**, № 1, С. 58–79.
 156. Котеров А.Н., Бирюков А.П. Дети участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 2. Частота отклонений и патологий и их связь с нерадиационными факторами. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2012, **57**, № 2, С. 51–77.
 157. Захарова М.Л., Безлепкина В.Г., Кириллова Е.Н. и соавт. Генетический материал радиобиологического репозитория тканей человека и некоторые результаты его исследования. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2010, **5**, № 5, С. 5–13.
 158. Безлепкина В.Г., Кириллова Е.Н., Захарова М.Л. и соавт. Отдаленные и трансгенерационные молекулярно-генетические эффекты пролонгированного воздействия ионизирующей радиации у работников предприятия ядерной промышленности. // Радиационная биология. Радиационная экология, 2011, **51**, № 1, С. 20–32.
 159. Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A. et al. Post-operative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. // Radiat. Res., 2007, **168**, No. 4, P. 404–408.
 160. Nakashima E., Neriishi K., Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002: a threshold analysis. // Health Phys., 2006, **90**, No. 2, P. 154–160.
 161. Worgul B.V., Kundiyevev Y.I., Sergiyenko N.M. et al. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. // Radiat. Res., 2007, **167**, No. 2, P. 233–243.
 162. Wilde G., Sjostrand J. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. // Brit. J. Ophthalmol., 1997, **81**, No. 4, P. 261–266.
 163. МКРЗ-60. Рекомендации Международной комиссии по радиационной защите 1990 года. Пер. с англ. Ч. 2. — М.: Энергоатомиздат, 1994, 207 с.
 164. Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A., Heller C.G. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. // Radiat. Res., 1974, **59**, No. 3, P. 665–678.
 165. Рябухин Ю.С. Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: системный подход. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2000, **45**, № 4, С. 5–45.
 166. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. DNA repair and mutagenesis. United Nations. New York, 2000, P. 1–72.
 167. Nehs M.A., Lin C.I., Kozono D.E. et al. Necroptosis is a novel mechanism of radiation-induced cell death in anaplastic thyroid and adrenocortical cancers. // Surgery, 2011, **150**, No. 6, P. 1032–1039.
 168. COMARE. Seventh Report (2002). Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children. Ed. by Crown. Produced by the National Radiological Protection Board. 2002, 86 pp.
 169. Chow E.J., Friedman D.L., Stovall M. et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer survivor study. // Pediatr. Blood Cancer, 2009, **53**, No. 3, P. 432–437.
 170. Гуськова А.К. Радиационная патология человека. В кн.: «Радиационная медицина». Под ред. Л.А. Ильина. В 4 тт. Т. I. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд. АТ. 2004. С. 90–121.
 171. Гуськова А.К., Галстян И.А., Гусев И.А. Авария Чернобыльской атомной станции (1986–2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача. Под ред. А.К. Гуськовой. — М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2011, 254 с.
 172. Bhatti P., Veiga L.H., Ronckers C.M. et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. // Radiat. Res., 2010, **174**, No. 6, P. 741–752.
 173. Ronckers C.M., Sigurdson A.J., Stovall M. et al. Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. // Radiat. Res., 2006, **166**, No. 4, P. 618–628.

Поступила: 10.03.2015

Принята к публикации: 25.03.2015

**К.А. Чижев¹, А.В. Симаков¹, И. Сзоке², И.К. Мазур¹, Н.К. Марк²,
И.Д. Кудрин¹, Н.К. Шандала¹, А.Н. Краснощёков³, А.С. Косников³,
И.А. Кемский⁴, М. Сневе⁵, Г. Смит⁶, В.П. Крючков¹**

ВИРТУАЛЬНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ КУЛЬТУРЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ОБРАЩЕНИИ С ИСТОЧНИКАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

**K.A. Chizhov¹, A.V. Simakov¹, I. Szöke², I.K. Mazur¹, N.K. Mark²,
I.D. Kudrin¹, N.K. Shandala¹, A.N. Krasnoschekov³, A.S. Kosnikov³,
I.A. Kemskey⁴, M.K. Sneve⁵, G.M. Smith⁶, V.P. Kryuchkov¹**

3D Simulation as a Tool for Improving Safety Culture during the Remediation Work with Ionizing Radiation Sources

РЕФЕРАТ

Цель: Повышение культуры безопасности персонала отделения «Губа Андреева» Северо-Западного центра по обращению с радиоактивными отходами «СевРАО» — филиала ФГУП «Предприятие по обращению с радиоактивными отходами «РосРАО» (СЗЦ «СевРАО») при обращении с отработавшим ядерным топливом (ОЯТ) и радиоактивными отходами (РАО) путём использования компьютерных программ с возможностью динамического трёхмерного моделирования.

Материал и методы: СЗЦ «СевРАО» является временным хранилищем отработавшего топлива (ОЯТ) и радиоактивных отходов, образовавшихся в результате эксплуатации атомного подводного и ледокольного флотов. Согласно экспертной оценке, СЗЦ «СевРАО» — это один из самых радиационно-опасных объектов северо-запада России. На данный момент идёт экологическая реабилитация площадки объекта при поддержке международных программ сотрудничества. Одной из основных частей этой работы стал внедренный на СЗЦ «СевРАО» комплекс компьютерных программ, позволяющий динамически визуализировать радиационную обстановку на виртуальной 3D-модели территории и помещений объекта, а также прогнозировать дозовые нагрузки персонала.

Результаты: Созданный комплекс компьютерных программ позволил снизить неопределенность в оценке радиационного воздействия при проведении производственных операций, т.е. иметь более точное представление о возможных дозах облучения. Такой результат достигнут за счёт визуализации радиационного поля, возможности создавать различные сценарии выполнения работ и моделировать их на компьютере с оценкой радиационных последствий для исполнителей этих работ. Входными данными для расчётов могут служить как результаты измерений радиационной обстановки, выполненные персоналом службы радиационной безопасности предприятия, так и информация об активности, радионуклидном составе и геометрии источников излучения. Комплекс программ содержит в своем составе мощный аналитический блок, предназначенный для поддержки принятия решений службой радиационной безопасности предприятия. Комплекс компьютерных программ позволяет организовать тренировку персонала перед выполнением производственных операций в трёхмерной виртуальной среде и прогнозировать индивидуальные дозы персонала в предстоящих работах.

Ключевые слова: радиационно-опасные объекты, культура безопасности, трёхмерное моделирование, методология ALARA, радиационная защита

ABSTRACT

Purpose: To improve the safety culture of personnel of the department Andreev Bay of Northwest Center for Radioactive Waste SevRAO — branch of Enterprise for Radioactive Waste RosRAO (NWC SevRAO) for spent nuclear fuel and radioactive waste through the use of dynamic three-dimensional modeling software.

Material and methods: NWC SevRAO is temporary storage of radioactive waste generated during operation and decommissioning of the nuclear submarines and ships. According to an integrated expert evaluation this site is the most dangerous nuclear facility in the Northwest of Russia. Environmental rehabilitation of the site is now in progress and is supported by strong international collaboration. For the department Andreev Bay of NWC SevRAO was developed software tools that allows dynamically visualize the radiation situation and calculate doses in the virtual 3D model of the territory and buildings of the industrial complex.

Results: Designed software tools help to reduce uncertainty in the assessment of radiation exposure during operations, i.e. to have more precise information of the possible radiation doses. This result is achieved by visualization of the radiation field and by the ability of creation of different scenarios and simulation on the computer with real-time assessment of radiation effects on participants of these works. The input data for calculations can be measurements of the radiation situation, made by personnel of radiation safety service, or the information about the activity, radionuclide composition and geometry of radiation sources. Software includes a powerful analytical unit designed for radiation safety staff to support decision making process.

Software tools allows to raise the qualification of staff through training, to optimize doses by modeling of different scenarios of work and to plan individual doses for personnel in the forthcoming operations.

Key words: radiation hazardous facilities, safety culture, 3D simulation, methodology ALARA, radiological protection

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: nicemind@ya.ru

² Институт энергетических технологий, Норвегия

³ Северо-Западный центр по обращению с радиоактивными отходами «СевРАО»

⁴ Межрегиональное управление № 120 ФМБА России

⁵ Государственное управление Норвегии по ядерной и радиационной безопасности.

⁶ ДМС Абингдон

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: nicemind@ya.ru

² Institute for Energy Technology

³ Northwest Center for Radioactive Waste Management “SevRAO”

⁴ Interregional management № 120 of FMBA

⁵ Norwegian Radiation Protection Authority

⁶ GMS Abingdon Ltd

Введение

На Северо-Западе России по различным критериям оценки (количеству накопленных РАО и ОЯТ, радиационному риску, риску с учетом интегрального ущерба и интегральной экспертной оценке) наибольшую степень опасности [1] представляет бывшая береговая техническая база военно-морского флота в губе Андреева (в настоящее время — СЗЦ «СевРАО»). В работах [2–5] показано, что потенциально наиболее опасными для персонала СЗЦ «СевРАО» являются технологические операции по обращению с ОЯТ и высокоактивными РАО. Данное обстоятельство вызвано специфическими условиями, сложившимися в отделении «Губа Андреева» СЗЦ «СевРАО» к началу работ по вывозу ОЯТ [6] и реабилитации загрязненных участков территории [7], в том числе:

- недостаточным объемом информации о радиационном и физическом состоянии ОЯТ и высокоактивных РАО, находящихся в бывшем хранилище ОЯТ. Данное обстоятельство требует проведения дополнительных исследований до планирования и проведения работ по удалению высокоактивных ядерных материалов из здания и его последующего вывода из эксплуатации;
- вынужденным перемещением ОЯТ из хранилища ОЯТ в блоки сухого хранения (БСХ) — сооружения, по проекту не предназначенные для этих целей;
- недостаточным объемом информации о количестве дефектных сборок с ОЯТ;
- наличием на территории пункта временного хранения (ПВХ), в производственных зданиях и сооружениях повышенных уровней содержания техногенных радионуклидов и внешнего гамма-излучения;
- уникальным характером проектируемых технологий и оборудования по обращению с ОЯТ и РАО; предполагается использование нестандартного оборудования и приспособлений, не имеющих аналогов на других предприятиях атомной промышленности;
- необходимостью практически одновременного проведения работ на загрязненных территориях по выводу из эксплуатации ряда зданий и сооружений или их реконструкции и строительства новых производственных зданий, предназначенных для проведения работ по обращению с ОЯТ и переработке РАО;
- небезопасным (аварийным) состоянием строительных конструкций ряда зданий и сооружений;
- необходимостью использования специальных средств индивидуальной защиты персонала, проведением части радиационно-опасных работ в неблагоприятных метеорологических условиях на открытой местности;

- отсутствием достаточного количества квалифицированного персонала;
- необходимостью использования специальных средств коллективной защиты персонала при обращении с ОЯТ и РАО.

В Нормках радиационной безопасности (НРБ-99/2009) [8], а также в рекомендациях МКРЗ [9] сказано, что любая деятельность, которая может привести к облучению участников работ, должна быть проведена в соответствии с тремя основными принципами: принципом обоснования, принципом оптимизации¹ и принципом ограничения облучения. МАГАТЭ различает три уровня состояния культуры безопасности: низкий, средний и высокий [10]. На любом уровне обеспечение безопасности является организационной целью предприятия, а наиболее эффективным решением для достижения этой цели служит реализация принципа оптимизации. Этот принцип должен применяться на всех стадиях организации производственного процесса и эксплуатации радиационного объекта, начиная со стадии проектирования, в процессе эксплуатации и вплоть до завершения вывода объекта из эксплуатации и захоронения отходов.

Объектами оптимизации являются:

- дозовые нагрузки персонала (индивидуальные и коллективные дозы) при приоритете индивидуальных доз;
- активность выбросов и сбросов;
- удельная активность и общее количество образующихся РАО.

Исходя из перечисленного выше, администрацией предприятия должна быть разработана система стимуляции выполнения работ с минимизацией лучевых нагрузок в сочетании с контролем со стороны отдела радиационной безопасности.

На сегодняшний день в отделении «Губа Андреева» СЗЦ «СевРАО» выполняется ряд международных проектов. В частности, идёт активное сотрудничество с норвежскими специалистами. Благодаря такому взаимодействию стала возможна разработка и внедрение инновационных подходов практической реализации принципа оптимизации, а именно, информационно-аналитической системы радиационной безопасности персонала и программы для создания трёхмерных динамических сценариев проведения радиационно-опасных работ.

¹ АЛАРА (англ. ALARA, сокр. As Low As Reasonably Achievable) — один из основных критериев, сформулированный в 1954 г. Международной комиссией по радиологической защите с целью минимизации вредного воздействия ионизирующей радиации. Предусматривает поддержание на возможно низком и достижимом уровне как индивидуальных (ниже пределов, установленных действующими нормами), так и коллективных доз облучения, с учётом социальных и экономических факторов.

Методы

С целью реализации принципа ALARA на предприятии СЗЦ «СевРАО» в 2008 г. ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России выпустил методические указания [11]. Они предназначены для использования федеральным органом исполнительной власти (Межрегиональное Управление №120 ФМБА России), уполномоченным осуществлять санитарно-эпидемиологический надзор, и службой радиационной безопасности предприятия при планировании проведения радиационно-опасных работ с источниками ионизирующего излучения.

Очередным этапом после разработки методических указаний стал российско-норвежский проект DOSEMAP по созданию информационно-аналитической системы радиационной безопасности персонала СЗЦ «СевРАО» (ИАС РБП), одной из функций которого была информационная поддержка принятия решений по реализации принципа оптимизации на данном предприятии. Проект развивался в 3 этапа — создание специализированного программного обеспечения на базе методологии RADRUE [12], внедрение его на предприятии СЗЦ «СевРАО» и доработка ИАС РБП с учётом накопленного опыта эксплуатации. Параллельно третьему этапу, был реализован совместный проект ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и Института энергетических технологий (IFE, Норвегия) «Средства динамической визуализации радиационной обстановки²». Его результатом стал комплекс компьютерных программ, позволяющий динамически визуализировать радиационную обстановку на виртуальной модели территории и помещений производственного комплекса. Он представляет собой систему из двух компьютерных программ — Andreeva Planner и Andreeva Terrain Viewer.

Созданный комплекс компьютерных программ позволил снизить неопределенность в оценке радиационного воздействия при проведении производственных операций, т.е. иметь более точное представление о возможных дозах облучения. Такой результат достигнут за счёт визуализации радиационного поля, возможности создавать различные сценарии выполнения работ и моделировать их на компьютере с оценкой радиационных последствий для исполнителей этих работ. Входными данными для расчётов могут служить как результаты измерений радиационной обстановки, выполненные персоналом службы радиационной безопасности предприятия, так и информация об активности, радионуклидном составе и геометрии источников излучения. Программы содержат

в своем составе мощный аналитический блок, предназначенный для поддержки принятия решений. Результаты данных проектов улучшили возможность планирования защитных мероприятий перед выполнением производственных операций [13,14].

Результаты

Согласно [11], при планировании радиационно-опасных работ должны быть рассмотрены различные варианты их выполнения. При этом предпочтительными являются способы выполнения работы с наименьшими индивидуальными дозами персонала.

Перед началом работы проводится анализ существующих данных (например, данных систем мониторинга) и радиационное обследование места проведения работ.

Для выбора оптимальной стратегии действий радиологические данные должны быть представлены для анализа в удобной для пользователя форме. Система, основанная на сочетании программного обеспечения DOSEMAP и DRIVE, предлагает эффективные способы представления данных для лиц, принимающих решения в простой для понимания форме.

В ИАС РБП существует специальный интерфейс для сбора и организации данных, характеризующих радиационную обстановку на площадке. База данных ИАС РБП содержит набор карт и схем помещений предприятия с привязкой точек измерения мощности дозы и поверхностного загрязнения. Для каждой точки дозиметристами вводятся измеренные значения за соответствующий временной период. Также программа позволяет автоматически формировать акты радиометрических обследований.

Расчет доз персонала является одной из базовых функций ИАС РБП. Эта компьютерная программа позволяет не только рассчитать дозу какого-либо одного субъекта (индивидуальная доза), но и рассчитывать дозу по фрагментам территории объекта для любого количества работников (распределение коллективной дозы по фрагментам карты территории объекта). Пример распределения коллективной дозы по фрагментам территории объекта представлен на рис. 1.

Аналитический раздел ИАС РБП содержит подпрограммы для решения задач, основанные на использовании методов теории графов [15] (рис. 2), а именно:

- Поиск пути из точки А в точку Б с наименьшей дозой.
- Поиск пути обхода территории предприятия с получением минимальной дозы (как провести ради-

² Dynamic RadIation Visualization Engine, сокращенно «DRIVE».

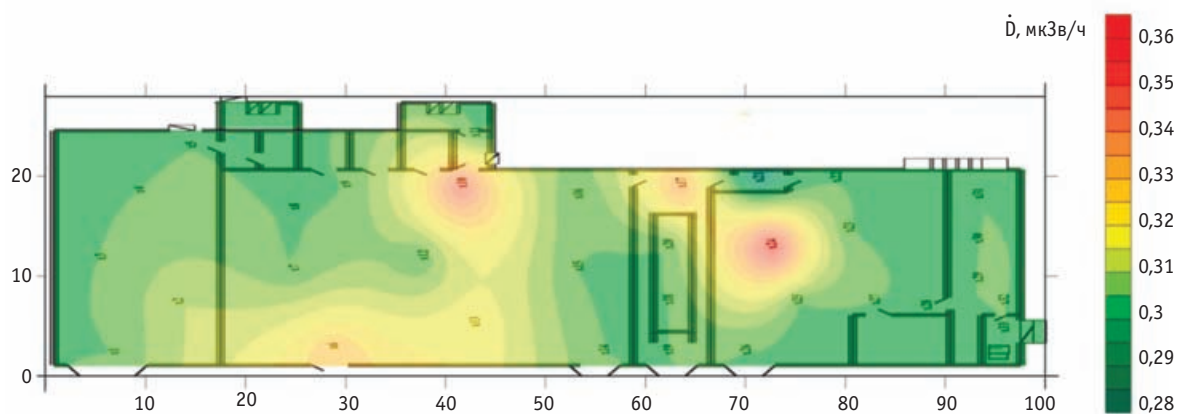


Рис. 1. Расчет коллективной дозы по фрагментам топоосновы

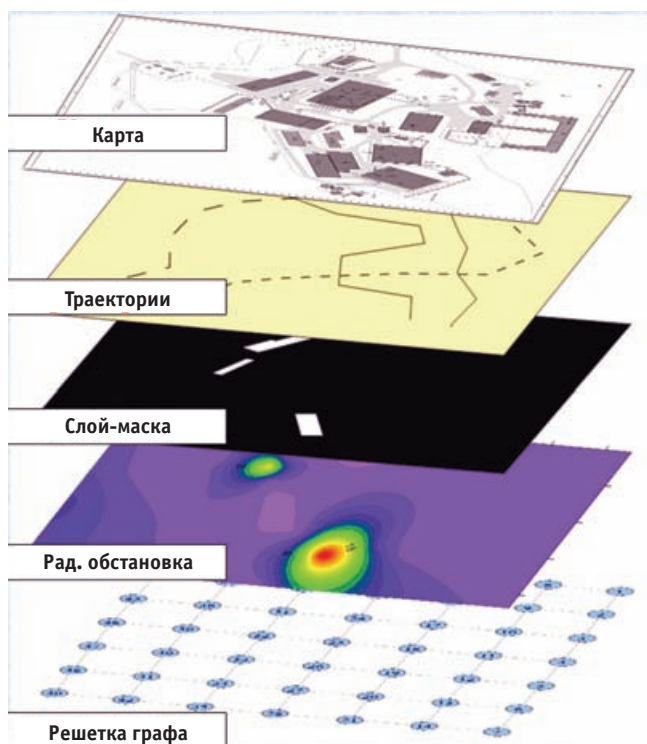


Рис. 2. Пятислойная карта, которая используется в ИАС РБП

ационную разведку на территории предприятия и получить при этом минимальную дозу).

На рис. 3а, 3б и 3в показаны в графической форме результаты решения перечисленных выше задач. Пользователь ИАС РБП может не согласиться с тем, что предложенное компьютером решение является оптимальными, и нарисовать траекторию перемещения субъекта, исходя из своего опыта работы. В таком случае доза, соответствующая новой траектории, будет также рассчитана средствами ИАС РБП и сравнена с дозой, которую получил бы исполнитель в случае движения по траектории, предложенной компьютерной программой. На рис. 3а приведён пример, где маршрут, проложенный экспертом, даёт дозу 0,5 мкЗв, а оптимальная траектория, предложенная ИАС РБП, — 0,3 мкЗв. На рис. 3б продемонстрировано решение задачи оптимальной последовательности обхода контрольных точек, на рис. 3в — решение задачи о поиске пути обхода территории предприятия с получением минимальной дозы. Показана транспортная сеть предприятия с последовательностью объезда узловых точек (вершин транспортной сети). Веса ребер сетки графа (рис. 3в) соответствуют дозе, полученной при проходе ребра.

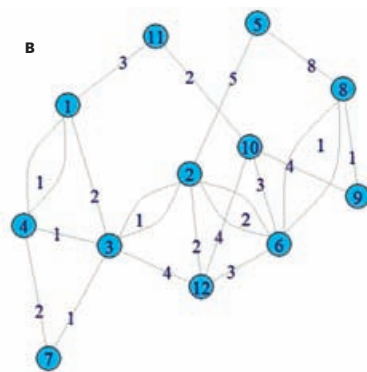
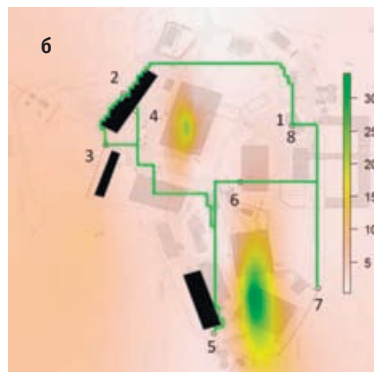


Рис. 3. Результаты решения экстремальных задач дозиметрии

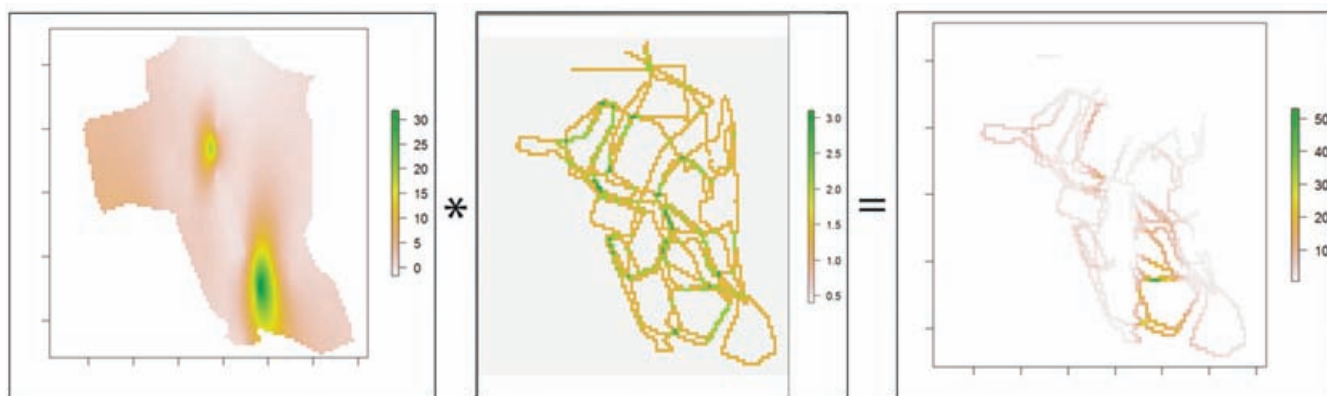


Рис. 4. Визуализация карты радиационной обстановки, как пример разделения помещения на различные зоны

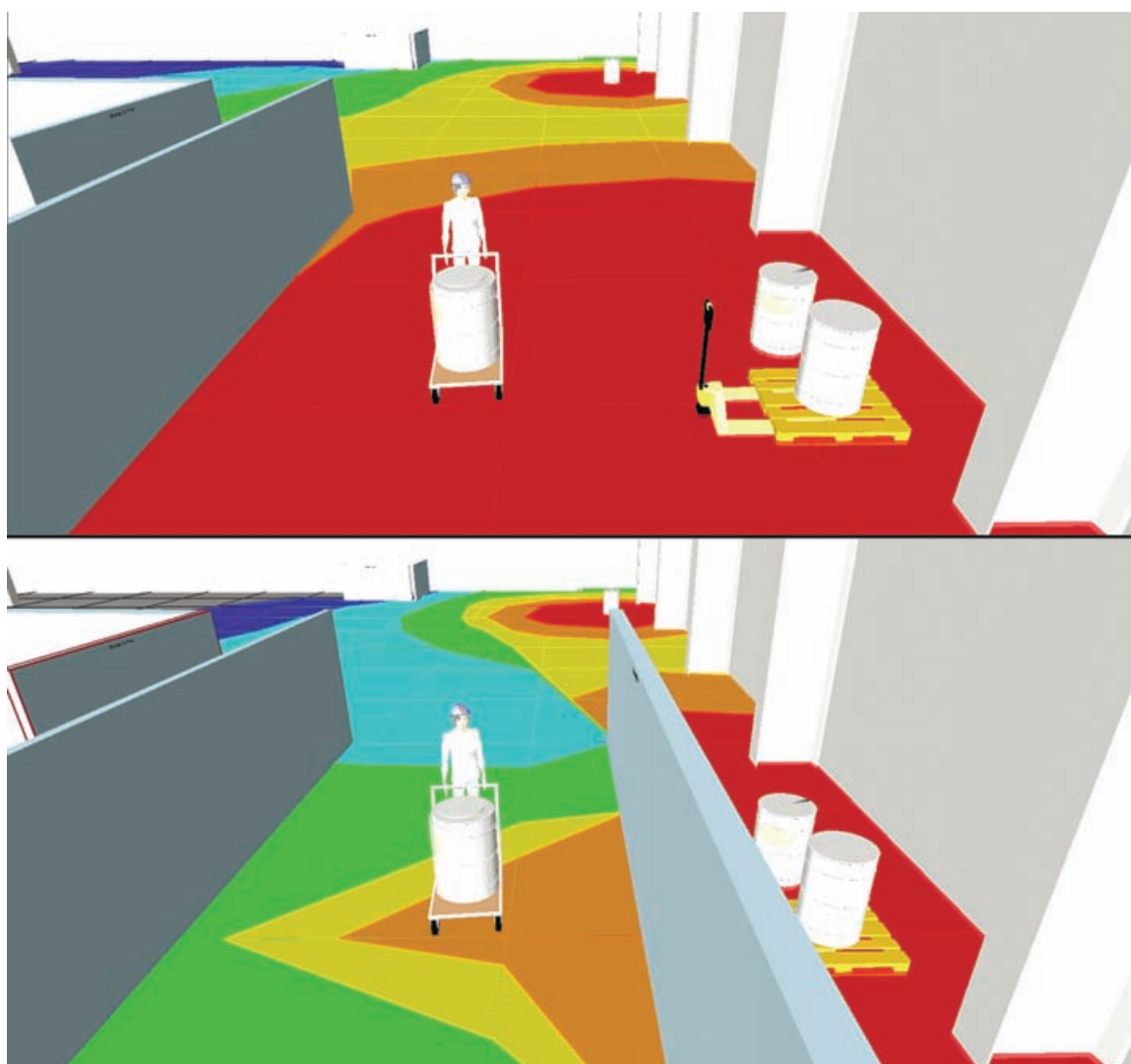


Рис. 5. Программа Andreeva Planner. Демонстрация визуализации радиационной обстановки в реальном времени

Следующим этапом планирования радиационно-опасных работ является разделение места проведения работ на зоны в соответствии с уровнем

мощности дозы. Границы зон должны быть четко видны лицам, принимающим решения, для осознанного планирования работы и проведения опти-

мальных рабочих маршрутов. Интеграция аналитической части системы ИАС РБП с компьютерными программами Andreeva Planner и Andreeva Terrain Viewer является эффективным инструментом для визуализации радиационной обстановки и отображения зон (рис. 4).

Компьютерная программа Andreeva Planner оказалась эффективным средством сравнения различных стратегий проведения радиационно-опасных работ. Andreeva Planner предлагает эффективный путь для моделирования сценариев работы и оценки дозы в реальном времени [16]. Кроме того, эта программа позволяет пользователю определить радиоактивные источники, воздействующие на участников моделируемой ситуации. Пользователь может легко понять, какие источники вносят максимальный вклад в дозу, и разработать схему альтернативных действий в рамках сценария.

Возможность изменения параметров в реальном времени позволяет пользователю (лицу, принимающему решения) видеть, как изменяется радиационная обстановка и дозы работников при изменении схемы работ. Пользователь в виртуальной среде может изменять маршруты персонала, передвигать оборудование, устанавливать различные средства коллективной защиты (рис. 5). Это позволяет проверять разные варианты, пока не будет найден подходящий.

Иногда необходимо сравнить различные сценария проведения одной и той же работы, например, с применением различного оборудования и разным количеством участников. Andreeva Planner предла-

гает удобные функции для сравнения сценариев по основным параметрам: индивидуальная и коллективная доза, затраченное время и т.д.

Все радиационно-опасные работы на промышленной площадке СЗЦ «СевРАО» должны иметь разрешение (наряд-допуск к работам). В программе ИАС РБП имеется опция, предназначенная для формирования и распечатки наряда-допуска. В наряде-допуске указывается следующее:

- наименование работы;
- дата выполнения работы;
- место проведения работы;
- контрольные уровни факторов радиационного воздействия (мощность дозы внешнего гамма-излучения, объёмная активность бета-аэрозолей и др.);
- разрешённая индивидуальная эффективная и эквивалентная доза за время выполнения работы;
- время выполнения работы (максимально допустимое время нахождения на данном участке);
- применяемые индивидуальные и коллективные средства индивидуальной защиты (СИЗ);

ИАС РБП позволяет определить объем радиационного контроля при заданном допустимом значении погрешности параметров радиационной обстановки. Программа позволяет определить потребность в проведении дополнительных измерений, исходя из величины градиентов мощности дозы или из наибольшей погрешности в определении величины мощности дозы [13]. Пример реше-

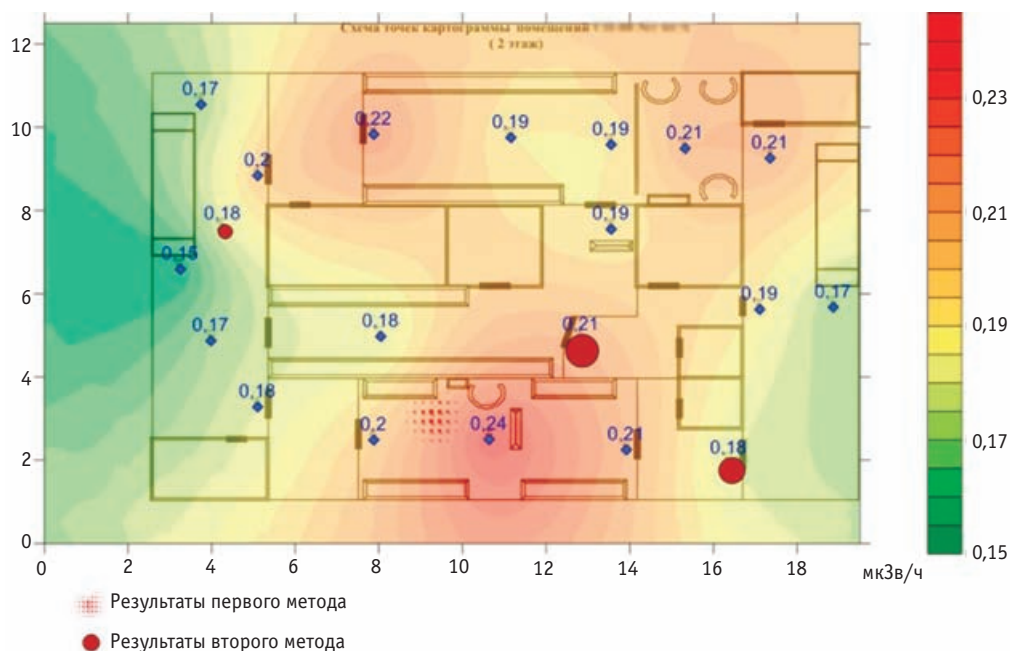


Рис. 6. Визуализация областей, в которых необходимо в первую очередь провести радиационный контроль

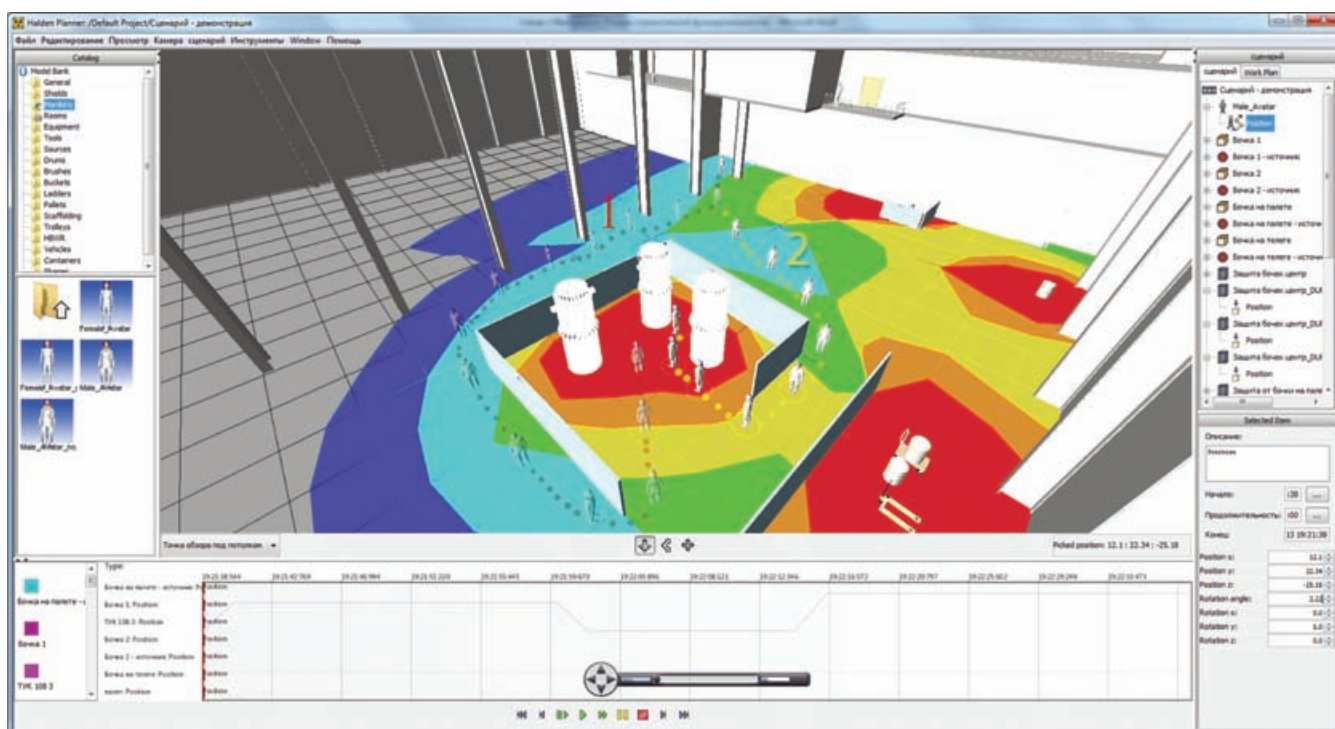


Рис. 7. Andreeva Planner, моделирование различных вариантов выполнения

ния задач в одной и той же радиационной ситуации приведен на рис. 6.

На заключительном этапе подготовки к работе рекомендуется проведение тренировки персонала [11]. По итогам такой тренировки работники должны быть ознакомлены со стоящими перед ними задачами, иметь опыт в выполнении запланированных задач, знать о связанных с работой рисках, иметь хорошее понимание правил безопасности на местах, быть готовыми реагировать в кризисных ситуациях, а также понимать, что разработанная стратегия является оптимальной и отклонение от неё приведёт к более высоким дозам. В [11] также указано, что подготовка с помощью виртуальных тренажёров должна рассматриваться с точки зрения увеличения безопасности и минимизации затрат. Таким средством для тренировки персонала может быть использована компьютерная программа Andreeva Planner, поскольку возможность воспроизведения подготовленного визуального сценария в формате 3D делает Andreeva Planner эффективным инструментом для обучения. Программа позволяет увидеть реалистичную модель выполнения задачи, с одновременной визуализацией уровней мощности дозы, т.е. радиационного поля (рис. 7). В дополнение к демонстрации оптимальной стратегии действий инструмент может быть применен и

для демонстрации альтернативных сценариев, и для объяснения негативных последствий отклонения от плана работ. Наконец, Andreeva Planner может также использоваться для моделирования возможных неудач и оптимальных вариантов стратегии реагирования на подобные неудачи.

Следующим шагом после подготовительного этапа следует непосредственное выполнение работ. Для этой фазы в [11] предусматривается, что облучение всех участников систематически контролируется на протяжении всей операции в целях обеспечения защиты в соответствии с принципом ALARA. Для этого в месте проведения работ осуществляется постоянный радиационный контроль, а все участники имеют при себе персональные дозиметры. Технология, описанная в данной статье, в настоящее время активно развивается и используется для контроля доз персонала, участвующего в работах на площадке СЗЦ «СевРАО».

Финальным шагом каждого этапа работы является сравнение фактических (измеренных) доз с ожидаемыми. Случаи превышения прогнозируемой дозы должны быть тщательно проанализированы, а план проведения работ — скорректирован, чтобы избежать подобных инцидентов в оставшихся фазах радиационно-опасной работы. В случае таких отклонений совместная российско-норвежская си-

Таблица 1

Реализация принципа оптимизации в отделении «Губа Андреева» СЗЦ «СЕВРАО»



стема будет применяться для реконструкции реальных рабочих процессов и оценки дозы. Результаты такого анализа будут чрезвычайно ценными для выявления причин отклонений от плана работы, которые привели к избыточной экспозиции.

Схема, демонстрирующая применение принципа оптимизации на СЗЦ «СевРАО» с помощью программного комплекса, разработанного в результате российско-норвежского сотрудничества, приведена в табл. 1.

Выводы

На СЗЦ «СевРАО» внедрён комплекс компьютерных программ, который позволяет снизить неопределённость в оценке радиационного воздействия при проведении производственных операций. Такой результат достигнут за счёт визуализации радиационного поля, возможности создавать различные сценарии выполнения работ и моделировать их на компьютере с оценкой доз облучения исполнителей этих работ.

Созданный комплекс компьютерных программ используется для поддержки принятия решений службой радиационной безопасности СЗЦ «СевРАО». Данный комплекс позволяет организовывать тренировки персонала предприятия перед выполнением производственных операций, а также прогнозировать индивидуальные дозы персонала в предстоящих работах.

Весьма перспективным является использование данного комплекса компьютерных программ для проектирования новых объектов, в том числе расчёта

толщины стен, компоновки производственных помещений и оборудования, выбора средств коллективной защиты персонала.

Благодарность

Авторы выражают благодарность д.т.н. С.М. Шинкарёву за ценные советы и замечания, высказанные им при подготовке статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьев А.В. История и состояние системы обращения с ОЯТ и РАО на Северо-Западе Российской Федерации. Доклад на семинаре КЭГ «Обращение с РАО ядерного наследия перед захоронением: переработка, кондиционирование и хранение», 17–19 мая 2011, Херингсдорф — Остров Узедом, Германия, 2011, 13 с.
2. Ilyin I., Kochetkov O., Simakov A. et al. Initial Threat Assessment. Radiological Risks Associated with SevRAO Facilities Falling Within the Regulatory Supervision Responsibilities of FMBA. StrålevernRapport 2005:17, Østerås: Statens strålevern, Norway, NRPA, 2005, 61 pp.
3. Savkin M., Sneve M., Grachev M. et al. Medical and radiological aspects of emergency preparedness and response at SEVRAO facilities. // J. Radiol. Protection, 2008, 28, No. 4, P. 499–509.
4. Shandala N., Titov A., Novikova N. et al. Radiation Protection of the Public and Environment near Location of SevRAO Facilities. // In Proc. of a NATO Advanced Research Workshop «Challenges in Radiation Protection and Nuclear Safety Regulation of

- the Nuclear Legacy» — Springer: Dordrecht, 2008, P. 215–223.
5. *Sneve M., Kiselev M., Kochetkov O. et al.* Improvement of the Regulative Base of the Occupational, Public and Environmental Protection Supervision during SNF Removal and in the Course of Remedial Works at SevRAO (Research Report). StrålevernRapport 2008:8, Østerås: Statens strålevern, Norway, NRPA, 2008, 177 pp.
 6. *Simakov A.V., Sneve M.K., Abramov Yu.V. et al.* Radiological Protection Regulation during Spent Nuclear Fuel and Radioactive Waste Management in the Western Branch of FSUE “SevRAO”. // J. Radiol. Protection, 2008, **28**, No. 4, P. 467–479.
 7. *Шандала Н.К., Филонова А.А., Щелканова Е.С. и соавт.* Радиационно-гигиенический мониторинг в районе размещения пункта временного хранения отработанного ядерного топлива и радиоактивных отходов в губе Андреева // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2014, **59**, № 2, С. 5–12.
 8. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. Гигиенические нормативы — М.: СанПиН 2.6.1.2523-09, 2009, 116 с.
 9. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. // Ann. ICRP, No. 37, No. 2–4, 2007, 343 pp.
 10. International Atomic Energy Agency. Key Practical Issues in Strengthening Safety Culture, INSAG-15, Vienna, IAEA, 2002, P. 2–4.
 11. Методические указания «Особенности применения принципа ALARA при обращении с ОЯТ и РАО в Филиале № 1 ФГУП «СевРАО». МУ 2.6.1.05–08, Б-ка ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2008.
 12. *Kryuchkov V., Chumak V., Maceika E. et al.* RADRUE method for reconstruction of external photon doses for Chernobyl liquidators in epidemiological studies. // Health Phys., 2009, **97**, No. 4, P. 275–298.
 13. *Чижов К.А., Симаков А.В., Крючков В.П.* Метод решения аналитических задач для обеспечения радиационной безопасности персонала при планировании работ по ликвидации последствий аварии на основе интерполяции радиационных полей. // Аппаратура и новости радиац. измерений, 2013, № 2, С. 70–78.
 14. *Чижов К.А., Симаков А.В., Крючков В.П.* Вопросы обеспечения радиационной безопасности при выводе из эксплуатации радиационных объектов. // Безопасность ядерных технологий и окружающей среды, 2011, № 3, С. 110–112.
 15. *Райгородский А.М.* Экстремальные задачи теории графов и анализ данных. — М.: Регулярная и хаотическая динамика, 2009, 120 с.
 16. *Szöke I., Johnsen T.* Human-centred radiological software techniques supporting improved nuclear safety. // Nucl. Safety and Simulation, 2013, No. 4, P. 219–225.

Поступила: 16.07.2014

Принята к публикации: 25.03.2015

**В.В. Уйба¹, К.В. Котенко², Л.А. Ильин², Ю.Е. Квачева², Ю.В. Абрамов²,
И.А. Галстян², А.К. Гуськова², Б.А. Кухта², Н.М. Надежина²,
В.А. Стебельков³, А.Г. Цовьянов², С.М. Шинкарев², В.Н. Яценко²**

ПОЛОНИЕВАЯ ВЕРСИЯ СМЕРТИ ЯСИРА АРАФАТА: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**V.V. Uyba¹, K.V. Kotenko², L.A. Ilyin², Yu.E. Kvacheva², Yu.V. Abramov²,
I.A. Galstyan², A.K. Guskova², B.A. Kukhta², N.M. Nadezhina²,
V.A. Stebelkov³, A.G. Tsovyanov², S.M. Shinkarev², V.N. Iatsenko²**

Polonium-210 Version of Arafat's Death: the Results of Russian Investigation

РЕФЕРАТ

Цель: Представить результаты исследований, выполненных российскими специалистами для ответа на вопрос — явилось ли причиной смерти Я. Арафата радиационное поражение полонием.

Материал и методы: Исследование проводилось по двум направлениям — медицинскому и физическому. В рамках медицинского направления решалась задача детального анализа ксерокопий медицинских документов пациента и сопоставления их с материалами собственных клинических наблюдений случаев аварийного поражения полонием. В рамках проведения физических исследований использовались методы прямой регистрации содержания ^{210}Po и ^{210}Pb в изъятых при эксгумации останков покойного образцах (в общей сложности более 20 биологических и иных объектов), включая исследования проб с помощью радиохимического выделения ^{210}Po с последующим измерением на альфа-спектрометре и спектрометрические измерения содержания ^{210}Pb и ^{210}Po с помощью низкофонового гамма-спектрометрических установок, а также косвенные методы, включая масс-спектрометрические и спектрометрические исследования по определению содержания ряда стабильных химических элементов и радионуклидов.

Результаты: Показано несоответствие симптоматики и течения заболевания Я. Арафата таковым при лучевой болезни, обусловленной поступлением в организм поражающих количеств ^{210}Po . Вместе с тем, в исследованных биологических пробах останков покойного обнаружено содержание радионуклидов ^{210}Po и ^{210}Pb , достоверно превышающее на один-два порядка их фоновые значения. В пределах погрешностей экспериментальных исследований значения активности радионуклидов ^{210}Po и ^{210}Pb в пробах совпадают, что свидетельствует о том, что они находятся в состоянии радиоактивного равновесия. Следовательно, повышенное содержание ^{210}Po в исследованных биологических пробах обусловлено его образованием в останках покойного в результате радиоактивного распада его предшественника ^{210}Pb . Выполненные на основании результатов исследований расчеты позволяют утверждать, что обнаруженному в останках покойного в результате радиоактивного распада его предшественника ^{210}Pb количеству ^{210}Pb соответствует порядка 650 Бк в организме пациента в ноябре 2004 г. (это восстановленная активность с учетом периода полураспада ^{210}Pb , равного 22,3 года). Поступление подобного количества ^{210}Pb приводит к дозам облучения всего на уровне долей мЗв поглощенной дозы в отдельных органах за период до 30 сут после поступления. Очевидно, что такие дозы облучения не могли стать причиной каких-либо радиационно-обусловленных нарушений состояния здоровья пациента. Кроме того, содержание в организме подобного количества ^{210}Pb не могло бы вызвать и химического отравления изотопом свинца, поскольку обнаруженные весовые количества ^{210}Pb , соответствующие активности 650 Бк, находятся в пределах долей нанограмма.

Заключение: Следует исключить прямую причинную связь наличия повышенного содержания указанных радионуклидов в останках покойного с наступлением его смерти.

Ключевые слова: Ясир Арафат, полоний-210, свинец-210, лучевая болезнь, эксгумация

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this article is to present the results of research carried out by the Russian specialists to answer the question as to the evidence of Yasser Arafat's death being caused by radiation exposure to polonium.

Material and methods: This research was conducted in two directions simultaneously: medical and physical. As part of medical research a task was set to have a detailed analysis of photocopies of the patient's medical records to compare with the materials of our own observations of accidental polonium injuries. As part of physical research it was essential to solve the problem of determining the content of ^{210}Po , ^{210}Pb and a number of other radionuclides in the samples recovered during the exhumation (a total of more than 20 biological and other objects). All possible methods of the direct determination of ^{210}Po and ^{210}Pb content in the remains of the deceased were used, including research of samples using radiochemical separation of ^{210}Po followed by alpha spectrometry measurements and spectrometric measurements of ^{210}Po and ^{210}Pb using low background gamma spectrometric systems. Indirect methods were also applied including mass spectrometry and spectrometric studies to determine the content of a number of stable chemical elements and of radionuclides.

Results: No objective evidence of the patient's symptoms of radiation damage is typical of that in the case of intake of ^{210}Po has been established. Meanwhile, an increased activity of ^{210}Po and ^{210}Pb in the range from 10 to 100 times higher than its background level was revealed on Arafat's tissue specimens exhumed. Within the error of experimental research the activities of ^{210}Po and ^{210}Pb in the analyzed biological samples of bones and internal organs detritus match, indicating the radioactive equilibrium state. Consequently, the source of high ^{210}Po content in the remains of the deceased is ^{210}Pb . The calculations made based on the results of the research suggest that the amount of ^{210}Pb found in the remains in May and June 2013 corresponds to about 650 Bq in the patient's body in November 2004 (this is a restored activity given the half-life of ^{210}Pb equals to 22.3 years). Intake of such a quantity of ^{210}Pb results in radiation doses only at the level of mGy fractions of the absorbed dose in individual organs over a period of 30 days after intake. Obviously, such doses could not have caused any radiation induced health problems of the patient. Moreover, the content of a similar ^{210}Pb amount in the body could not have caused the lead isotope chemical poisoning because the detected ^{210}Pb weight amounts corresponding to 650 Bq activity are within the nanogram fraction.

Conclusion: Thus, on the basis of summarizing the complex research results, taking into account the absence of any objective evidence proving the presence of symptoms of acute radiation syndrome in the submitted medical records, and given the results of measurements of ^{210}Pb and ^{210}Po contents in the samples of biological materials taken during exhumation of the remains as well as evaluation of the radiation dose, a direct causal link between the presence of high content of these radionuclides in the remains of the deceased and his death should be excluded.

Key words: Yasser Arafat, polonium-210, lead-210, radiation syndrome, exhumation

¹ Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия.
² ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
E-mail: fmbc-fmba@bk.ru

³ НП «Лаборатория анализа микрочастиц», Москва, Россия

¹ Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia.

² State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. E-mail: fmbc-fmba@bk.ru

³ Laboratory for microparticle analysis, Moscow, Russia

Введение

Ясир Арафат, основатель и первый глава Палестинской национальной администрации, лауреат Нобелевской премии мира, скончался 11 ноября 2004 г. в возрасте 75 лет в военном госпитале Перси под Парижем, куда он был доставлен в тяжелом состоянии из своей резиденции на Западном берегу реки Иордан. Французские медики в заключении о смерти сообщили о том, что Арафат умер из-за обширного инсульта, вызванного внутренним кровотечением в связи с неустановленной инфекцией. Несмотря на неясность формулировок заключения о причине смерти, вдова покойного разрешение на вскрытие тела не дала.

Однако летом 2012 г. мировые средства массовой информации обнародовали результаты исследования специалистов Института радиопизики (г. Лозанна), обнаруживших в личных вещах Арафата (в частности, предметах одежды, шапке и зубной щетке) повышенное содержание полония-210, что, по мнению швейцарских радиологов [1], и могло спровоцировать резкое ухудшение состояния здоровья 75-летнего политика, приведшее к его скорой смерти.

В свете озвученной версии о возможном радиационном поражении полонием-210 вдова покойного в августе 2012 г. подала иск, обвинив неизвестных в убийстве своего супруга. На основании указанного иска 13 ноября 2012 г. прокуратура Франции объявила о начале официального расследования причины смерти бывшего палестинского лидера. На следующий день президент Государства Палестина Махмуд Аббас дал разрешение на эксгумацию останков Ясира Арафата, состоявшуюся 27 ноября 2012 г. в г. Рамалла с участием международных экспертов трех государств. Специалисты из Швейцарии и России были привлечены к работе в связи с запросом палестинских властей, французские — в рамках возбужденного в этой стране уголовного дела.

Цель настоящей статьи — представить результаты исследований, выполненных российскими специалистами для ответа на вопрос — явилось ли причиной смерти Я. Арафата поражение полонием.

Материал и методы

Следует подчеркнуть, что необходимость получения информации о содержании в останках умершего человека определенного радионуклида в связи с подозрением на радиационное поражение как возможную причину смерти возникла впервые в мировой практике. В этой связи при выборе методов исследования представлялось важным учесть все возможные обстоятельства, способные напрямую

или опосредованно затруднить его проведение и/или интерпретацию результатов.

Прежде всего, следовало принять во внимание, что ввиду длительности интервала, прошедшего между захоронением (2004 г.) и эксгумацией останков покойного (2012 г.), полному разрушению подверглись все мягкие ткани тела. Это сделало невозможным различение отдельных органов, включая и органы преимущественного депонирования полония, такие, как селезенка, печень, почки, и предопределило приоритетность изучения в качестве объектов исследования их детрита, а также образцов костей с актуализацией соответствующих методик отбора и подготовки материала [2].

Помимо этого, в связи с давностью предполагаемого случая прижизненного поступления остроэффективных количеств ^{210}Po (осень 2004 г.) в значительной степени оказалась затруднена интерпретация результатов физических измерений (весна—лето 2013 г.), поскольку по прошествии столь длительного периода времени (~8,5 лет, т.е. более 22 периодов полураспада ^{210}Po , $T_{1/2} = 138,38$ сут) снижение активности искомого радионуклида в соответствии с законом радиоактивного распада составило порядка 7 млн раз.

Согласно имеющимся у российских клиницистов фактическим данным [3], к развитию «полониевой» лучевой болезни со смертельным исходом в течение двух—трех недель приводит поступление ^{210}Po в количествах, равных или превышающих $1,1 \times 10^8$ Бк. С учетом приведенной выше оценки очевидно, что если бы в октябре—ноябре 2004 г. подобное количество полония поступило в организм Я. Арафата, то ко времени проведения измерений останков в мае—июне 2013 г. за счет радиоактивного распада исходная активность ^{210}Po снизилась бы до значений естественного фона (в костях 0,6–4,3 МБк/г; в мягких тканях 0,04–1,7 МБк/г [4–6]). Это сделало бы невозможным установление факта радиационного поражения ^{210}Po (т.е. явилось бы причиной ложноотрицательного результата постмортальной диагностики) без одновременного изучения медицинских документов пациента на предмет соответствия клинко-лабораторной симптоматики и течения приведшего к его смерти заболевания таковым при смертельной интоксикации полонием.

В то же время не следует забывать, что возможен и ложноположительный результат постмортального исследования: обнаружение в останках активности радионуклида ^{210}Po , превышающей естественные фоновые значения, отнюдь не является безоговорочным доказательством имевшего место поражения, поскольку, помимо указанных выше, обязательному учету подлежит еще одно

принципиально важное обстоятельство. Наличие повышенного содержания полония в организме (прижизненно) и останках (посмертно) может быть обусловлено двумя альтернативными «сценариями» [4]. Во-первых, непосредственным поступлением самого радионуклида ^{210}Po с пищей, водой или вдыхаемым воздухом. Во-вторых, первоначальным поступлением его предшественника — изотопа свинца ^{210}Pb , из которого по цепочке радиоактивного распада с учетом относительно длительного $T_{1/2} = 22,3$ года в тканевых депо «нарабатывается» радионуклид ^{210}Po .

Перечисленные обстоятельства потребовали применения разноплановых методов и подходов к решению уникальной научно-практической задачи, для чего наиболее целесообразным представлялось проведение исследований одновременно по двум направлениям: медицинскому и физическому.

В рамках медицинских исследований была поставлена задача детального анализа предоставленных палестинской стороной ксерокопий медицинских документов пациента, доступных на сайте [7], для сопоставления их с материалами собственных клинических наблюдений случаев аварийного поражения полонием и ответа на вопрос: явилось ли причиной смерти Я. Арафата радиационное воздействие ^{210}Po .

В рамках проведения физических исследований решалась задача по определению содержания ^{210}Po , ^{210}Pb и ряда других радионуклидов в изъятых при эксгумации образцах (в общей сложности более 20 биологических и иных объектов), включая:

- детрит внутренних органов в проекции областей, анатомически соответствующих грудной и брюшной полостям тела;
- образцы костей, отобранные в соответствии с правилом анатомического стандарта, т.е. из участков, наиболее репрезентативных в отношении содержания кроветворного костного мозга с учетом возраста покойного (75 лет), а также соотношения компактного и трабекулярного вещества костей;
- образец мягких тканей затылочной области головы с волосами;
- образцы погребального одеяния (фрагменты савана, располагавшиеся над и под останками покойного);
- пробы земли над и под останками и в склепе вне захоронения (не менее 500 г в каждой пробе).

При проведении физических исследований использовались все возможные методы прямой регистрации содержания ^{210}Po и ^{210}Pb в останках умершего, включая исследования проб с помощью радиохимического выделения ^{210}Po с последующим

измерением на альфа-спектрометре и спектрометрические измерения содержания ^{210}Pb и ^{210}Po с помощью низкофоновых гамма-спектрометрических установок, а также косвенные методы, включая масс-спектрометрические и спектрометрические исследования по определению содержания ряда стабильных химических элементов и радионуклидов.

Результаты и обсуждение

Известно, что полоний-210 относится к радионуклидам, относительно равномерно распределяющимся в органах и тканях организма. В этой связи поступление больших ($\sim 10^8$ Бк) количеств ^{210}Po вызывает развитие поражения, по клинической картине сходного с острой лучевой болезнью (ОЛБ) от внешнего равномерного облучения [3]. Основным клиническим синдромом при этом является поражение системы кроветворения в виде панцитопении (трехростковой гемодепрессии), в первую очередь лимфоцито- и гранулоцитопении, обуславливающих развитие инфекционных осложнений. При исследовании костного мозга у таких больных отмечается резкое уменьшение количества кроветворной ткани (трехростковая миелодепрессия) вплоть до ее полного исчезновения («пустой» костный мозг).

Вместе с тем, как свидетельствует российский опыт наблюдения случаев аварийного поступления ^{210}Po [3, 8, 9], в отличие от ОЛБ при внешнем облучении, для клинической картины лучевой болезни вследствие поражения полонием характерен ряд особенностей. К их числу относятся, в частности, отсутствие четкой периодизации течения лучевого заболевания и более раннее по времени и выраженное по степени развитие геморрагического синдрома. Отмечаются множественные спонтанные кровоизлияния и обильные повторные кровотечения из мочевыводящих путей, прямой кишки, носа и т.д., возникающие даже при относительно высоком уровне тромбоцитов ($80\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$) за счет присоединения нарушений микроциркуляторного звена гемостаза [3]. Кроме того, помимо выраженной депрессии кроветворения и синдрома кровоточивости, в клинической картине заболевания выявляются признаки нарушения функции других «критических» органов — печени и почек, своевременно диагностируемые даже в случаях несмертельной интоксикации.

У Я. Арафата, скончавшегося на 30-е сутки от начала болезни, признаков поражения кроветворной ткани выявлено не было. Напротив, в течение всего периода заболевания при отсутствии лимфоцито- и гранулоцитопении отмечалась склонность к нейтрофильному лейкоцитозу с адекватной гиперлейкоцитарной реакцией ($39 \times 10^9/\text{л}$) на введение кор-

тигостероидных препаратов. По данным подсчета миелограмм на 14-е и 16-е сутки и исследования трепанобиоптата на 23-е сутки заболевания сохранялась нормальная клеточность костного мозга при расширении миелоидного ростка гемопоэза и наличии до 40 «рабочих» (т.е. функционально активных) мегакариоцитов в препарате. Кроме того, у больного не выявлялись лихорадка и признаки очаговой инфекции. Отсутствовали также клинические проявления кровоточивости, в т.ч. в виде спонтанных геморрагий в кожу и слизистые оболочки, несмотря на сниженный (минимально до $26 \times 10^9/\text{л}$) уровень тромбоцитов (одноростковая цитопения). По опыту же собственных клинических наблюдений, как указывалось выше, известно, что для воздействия ^{210}Po характерен тяжелый генерализованный геморагический синдром, возникающий через короткое время от момента его поступления при относительно неглубокой тромбоцитопении (присоединение микроциркуляторного звена кровоточивости).

Данные о формировании синдрома гепатопатии документируются с 24.10.2004 г. (12-е сутки), при этом первые признаки нарушения функции печени заключались в появлении билирубинемии с желтушным окрашиванием склер при диагностически незначимом повышении уровня печеночных трансаминаз (1,5–2 нормы с 6-х сут). Важно также указать, что проявления лабораторного синдрома недостаточности гепатоцитов (снижение протромбинового индекса до 36 %, формирование выраженных гипопротеин- и гипоальбуминемии) по времени появления закономерно совпали с началом соблюдения пациентом религиозного поста (отказ от приема пищи и жидкостей в светлое время дня). Функция почек у больного оставалась сохранной до 25-х сут заболевания, а ее ухудшение произошло лишь при формировании терминальной полиорганной недостаточности.

В отношении острого желудочно-кишечного синдрома необходимо отметить, что клинические проявления его в виде тошноты, рвоты и водянистой диареи в рассматриваемом случае имели непостоянный характер (так, в истории болезни имеются указания на назначения больному время от времени послабляющих лекарственных средств). Кроме того, хорошо известно, что развитие указанного синдрома с прогрессивным ухудшением общего состояния больных не является патогномоничным для внутреннего поступления радионуклидов, но характерно для большого числа острых и хронических инфекций, а также болезней органов пищеварения, особенно при нерациональном ведении сопутствующих заболеваний или изменениях режима питания (упомянутый выше пост).

Таким образом, по итогам детального изучения предоставленных в распоряжение российских специалистов медицинских документов, выполненного в рамках проведения медицинских исследований, не установлено объективных данных, свидетельствующих о наличии у пациента симптомов лучевого поражения, характерного для поступления в организм ^{210}Po .

В рамках проведения физических исследований особое внимание уделялось выявлению и количественному определению содержания ^{210}Po в отобранных при эксгумации биологических образцах. Результаты измерений представлены в табл. 1 (указаны средние значения содержания ^{210}Po в образце¹). В качестве примера на рис. 1 приведен энергетический спектр альфа-излучения пробы №14 «Детрит в области проекции брюшной полости», демонстрирующий отчетливо выраженные пики ^{210}Po и ^{209}Po (последний в виде образцового раствора применялся в качестве калибровочного источника при радиохимическом выделении полония-210).

Таблица 1

Результаты определения содержания ^{210}Po в биологических образцах, усредненные по данным измерений двух лабораторий

№ образца	Материал образца	Среднее содержание ^{210}Po в образце, мБк/г
1	Грудина (рукоятка)	67
2	Диафиз левой бедренной кости (средняя треть)	28
3	Подвздошная кость (левая)	69
4	Грудной позвонок (Th_{IV})	25
6	Подвздошная кость правая (крыло)	22
7	Поясничный позвонок (L_{III})	12
9	III, IV, V ребра справа (передние концы)	140
11	Детрит в области проекции брюшной полости	82
14	Детрит в области проекции брюшной полости	220
14.1	Кость из образца 14	190
15	Детрит в области проекции грудной полости	130
16	Детрит в области проекции грудной полости	130

Результаты анализа содержания ^{210}Po в исследованных образцах останков Я. Арафата сопоставляли с данными литературы [4–6] по фоновому содержанию указанного радионуклида. Однако, принимая во внимание, что анализируемые материалы, в отличие от объектов исследования ци-

¹ Здесь и далее: относительная погрешность определения содержания ^{210}Po использованным методом составляет в среднем 30 %.

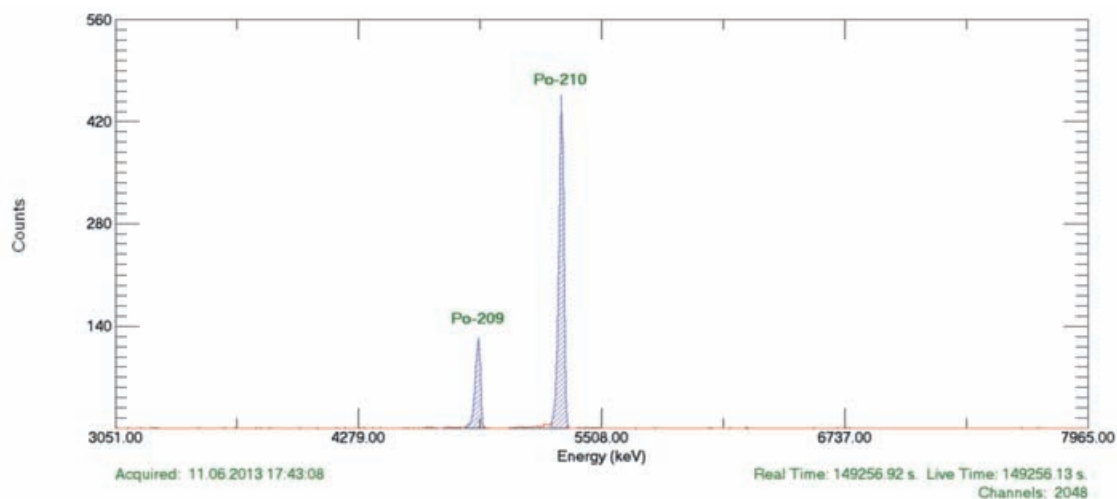


Рис. 1. Энергетический спектр альфа-излучения пробы №14 «Детрит в области проекции брюшной полости», полученный на радиометре-спектрометре альфа-излучения Ortec Duo. Наличие ^{209}Po объясняется его специальным введением в качестве контрольной метки при приготовлении проб

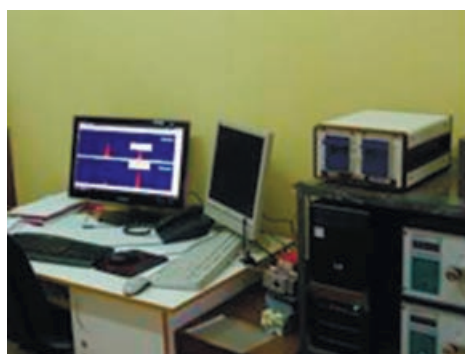


Рис. 2. Радиометр-спектрометр альфа-излучения Ortec Duo (ORTEC, США)

тируемых источников литературы, представляли собой обезвоженную ткань (посмертная дегидратация), для контроля качества проведения исследований, а также в целях независимого определения природных фоновых значений содержания ^{210}Po в костях человека, предварительно был осуществлен анализ контрольных образцов костной ткани, отобранных по аналогичной схеме от трупа мужчины 71 года, скончавшегося скоропостижно. Методики по определению содержания ^{210}Po в исследуемых и контрольных биологических пробах были идентичны. Важно подчеркнуть, что полученные значения содержания ^{210}Po в контрольных образцах костной ткани (1,4–3,2 мБк/г) находятся в диапазоне вариабельности аналогичных значений в костной ткани людей, проживающих в различных регионах Земли (0,6–4,3 мБк/г) [4–6]. Фоновые значения содержа-

ния ^{210}Po в мягких тканях человека несколько ниже и варьируют в диапазоне 0,06–1,4 мБк/г [5].

При сопоставлении результатов исследования, приведенных в табл. 1, с данными литературы [4–6] и собственных измерений фоновых значений ^{210}Po в тканях тела человека, представляется возможным сделать важный вывод: в исследованных биологических пробах останков Я. Арафата обнаружена активность радионуклида ^{210}Po , достоверно превышающая на один–два порядка уровень естественного фона.

Примечательно, что отмеченные превышения имели однотипный характер в образцах детрита внутренних органов и костей различных скелетных топоструктур, независимо исследованных в двух разных лабораториях. Для этого каждый отдельный образец, как правило, делился на несколько частей с последующей параллельной радиохимической



Рис. 3. Гамма-спектрометр Alpha Analyst (Canberra Inc., США)

обработкой и измерением «вслепую» на метрологически аттестованных радиометрах-спектрометрах альфа-излучения Alpha Analyst (Canberra Inc., США) и Ortec Duo (ORTEC США) (рис. 2). Такой подход позволил каждой лаборатории осуществить независимый анализ материала, обеспечив возможность получения информации о воспроизводимости результатов измерений. Сравнительный анализ результатов определения содержания ^{210}Po в одних и тех же биологических образцах, независимо измеренных в двух лабораториях (табл. 2), демонстрирует их хорошее согласие в пределах погрешностей измерений, что подтверждает достоверность полученных данных.

Сделаем гипотетическое предположение о том, что повышенное содержание ^{210}Po , обнаруженное в останках Я. Арафата в мае–июне 2013 г., обусловлено поступлением данного радионуклида в организм пациента в октябре 2004 г., т.е. за месяц до его смерти. В этом случае, согласно расчетам, выполненным с учётом закономерностей радиоактивного распада, коэффициента всасывания полония в желудочно-кишечном тракте (значение, принятое равным 0,5) и его частичного выведения из организма за 30-дневный период пребывания в медицинских учреждениях, обнаруженное в останках в 2013 г. содержание

^{210}Po должно было бы соответствовать его прижизненному поступлению в организм Я. Арафата в абсолютно сверхлетальных количествах (порядка 10^{10} Бк). Очевидно, что поступление подобных количеств ^{210}Po сформировало бы в органах и тканях пациента поглощённые дозы излучения порядка нескольких сотен Гр. Как известно, в таких случаях развиваются радиационные поражения крайне тяжелой степени (острая лучевая болезнь) с гибелью пострадавших в ближайшее время от момента воздействия (в пределах нескольких часов–суток).

Кроме того, как следует из медицинских документов Я. Арафата, во французской армейской лаборатории радиотоксикологического контроля 8 ноября 2004 г. (т.е. за три дня до смерти) на гамма-спектрометрической установке в течение 15 ч проводились измерения двух прижизненных проб мочи пациента. Последующий анализ гамма-спектров не выявил наличия пика в районе 803 кэВ (гамма-линия ^{210}Po с выходом 0,00107 % на распад). Оценка минимально детектируемой активности (МДА) гамма-излучения ^{210}Po в пробе мочи для примененной в 2004 г. спектрометрической установки составила около 25 Бк/г [10]. Согласно проведенным расчетам, при использовании биокинетических моделей перорального поступления и выведения с мочой ^{210}Po из организма [11], в предположении острого поступления полония за месяц до наступления смерти, и с учетом приведенной выше оценки МДА, его количество не должно было превысить порядка 3×10^7 Бк ^{210}Po , чтобы в измеренном гамма-спектре не был выявлен пик в районе 803 кэВ. Поскольку такой пик обнаружен не был, можно утверждать, что имеющиеся результаты прижизненных измерений и анализа гамма-спектров мочи, наряду с характеристиками клинической картины, также исключают гипотезу о возможном поступлении в организм Я. Арафата активности ^{210}Po в количестве, равном или превышающем 10^8 Бк.

С учетом этих фактов специальное внимание было уделено анализу значимости упомянутого

Таблица 2

Результаты определения содержания ^{210}Po в биологических образцах, независимо измеренных в двух лабораториях

№ образца	Материал образца	Среднее содержание ^{210}Po в образце, мБк/г		Отношение результатов измерений двух лабораторий
		Лаб. А	Лаб. Б	
1	Грудина (рукоятка)	73	61	1,2
2	Диафиз левой бедренной кости (средняя треть)	27	29	0,9
3	Подвздошная кость (левая)	74	65	1,1
4	Грудной позвонок (Th _{IV})	26	25	1,0
7	Поясничный позвонок (L _{III})	13	12	1,0
9	III, IV, V ребра справа (передние концы)	150	130	1,2
14	Детрит в области проекции брюшной полости	240	190	1,3

Таблица 3

Содержание ^{210}Pb в биологических образцах, определённое гамма-спектрометрическим методом

№ образца	Материал образца	Содержание ^{210}Pb , мБк/г	
		Лаб. Б	Лаб. С
2	Диафиз левой бедренной кости (средняя треть)	19	
3	Подвздошная кость (левая)	47	57
7	Поясничный позвонок (L _{III})	28	< 30
11	Детрит в области проекции брюшной полости	75	
14	Детрит в области проекции брюшной полости	170	
15	Детрит в области проекции грудной полости	170	
16	Детрит в области проекции грудной полости	110	85

выше второго возможного сценария накопления в организме ^{210}Po (по цепочке радиоактивного распада из долгоживущего предшественника ^{210}Pb), для чего с помощью гамма-спектрометрической установки (рис. 3) определяли в останках содержание указанного изотопа свинца. На рис. 4 приведен энергетический спектр гамма-излучения той же пробы, альфа-спектр которой представлен на рис. 1. Результаты исследований содержания ^{210}Pb , выполненных также независимо в двух лабораториях, приведены в табл. 3. Следует отметить, что значения содержания свинца-210, независимо определенные в двух лабораториях, обнаруживают хорошую согласованность.

Сравнительный анализ полученных результатов был проведен в сопоставлении с данными исследования [5], обобщившего усредненные значения

природного фонового содержания ^{210}Pb в отдельных органах и тканях (0,03–0,56 мБк/г) и костной ткани (2,5–5,0 мБк/г) людей, проживающих в различных регионах Земли. При этом было принято во внимание, что в пробах, полученных при эксгумации останков возрастом более восьми лет, концентрация ^{210}Pb вследствие посмертного обезвоживания возрастает (в большей степени — в несколько раз в детрите мягких тканей; в меньшей степени — до двух раз в костях) при одновременном понижении концентрации активности ^{210}Pb в течение истекшего периода времени приблизительно на 30 %. Тем не менее, с учетом указанных обстоятельств из данных, представленных в табл. 3, следует важное заключение: активность радионуклида ^{210}Pb в исследованных образцах также на один-два порядка превышает значения природного фона.

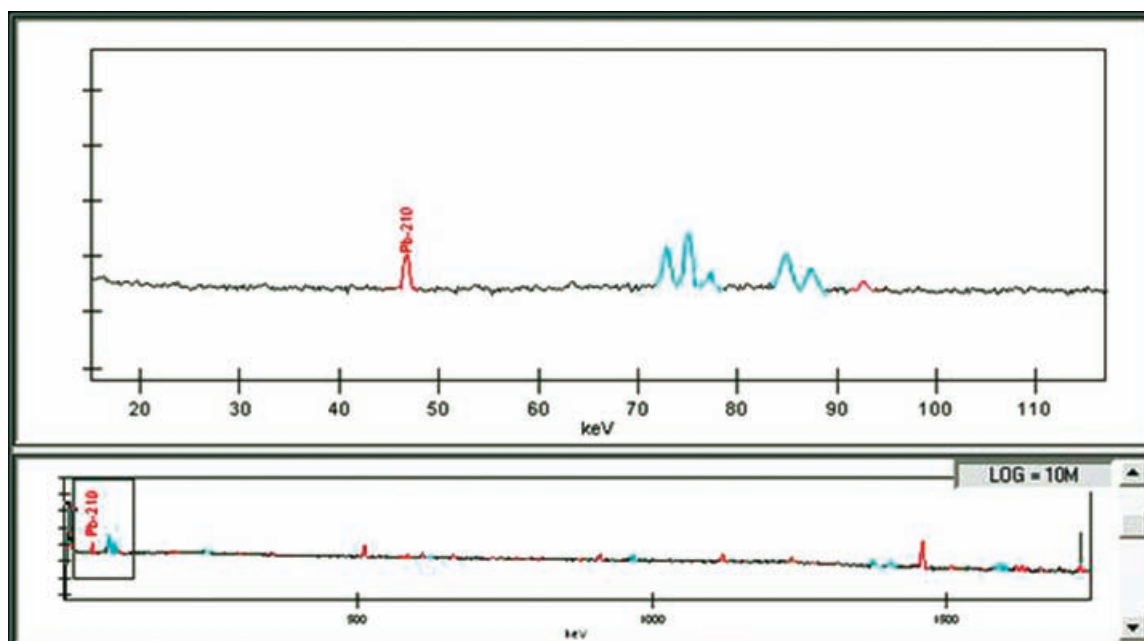


Рис. 4. Энергетический спектр гамма-излучения пробы №14 «Детрит в области проекции брюшной полости», полученный с помощью гамма-спектрометра фирмы Canberra. Вверху представлена увеличенная часть начального участка общего спектра, выделенная рамкой. Немаркированные пики спектра обусловлены гамма-излучением природных радионуклидов

Таблица 4

Сопоставление значений содержания ^{210}Po и ^{210}Pb в исследованных биологических образцах

№ образца	Материал образца	Среднее содержание ^{210}Po , мБк/г	Содержание ^{210}Pb (лаб. Б), мБк/г	Отношение $^{210}\text{Po}/^{210}\text{Pb}$
2	Диафиз левой бедренной кости (средняя треть)	28	19	1,5
3	Подвздошная кость (левая)	69	47	1,5
7	Поясничный позвонок (L _{III})	12	28	0,4
11	Детрит в области проекции брюшной полости	82	75	1,1
14	Детрит в области проекции брюшной полости	220	170	1,3
15	Детрит в области проекции грудной полости	130	170	0,8
16	Детрит в области проекции грудной полости	130	110	1,2

В целях изучения возможной взаимосвязи между ^{210}Po и ^{210}Pb были рассчитаны соотношения указанных радионуклидов, выполненные по результатам независимых измерений несколькими различными методами в одних и тех же биологических образцах. Как видно из данных, приведенных в табл. 4, в пределах погрешностей экспериментальных исследований значения активности изотопов полония (^{210}Po) и свинца (^{210}Pb) в проанализированных биологических пробах костей и детрита внутренних органов совпадают, что свидетельствует о состоянии радиоактивного равновесия (т.е. за единицу времени происходит распад одинакового числа атомов двух указанных радионуклидов). Аналогичное соотношением между ^{210}Po и ^{210}Pb было установлено и при исследовании содержания обоих радионуклидов в образце мягких тканей затылочной области головы с волосами, выполненном с помощью метода жидкостной сцинтилляционной спектрометрии. По результатам анализа и обработки спектра содержание ^{210}Po составило (550 ± 80) мБк/г, ^{210}Pb — (750 ± 120) мБк/г, что существенно превышает природные фоновые значения содержания обоих радионуклидов в кожном покрове головы и волосах человека [4]. С учетом погрешностей метода определения содержания обоих радионуклидов можно сделать вывод, аналогичный выводу в отношении детрита и образцов костей, о равенстве активностей обоих радионуклидов, т.е. о наличии состояния радиоактивного равновесия. Из этого следует, что источником повышенного содержания ^{210}Po в останках покойного является ^{210}Pb .

При анализе полученных результатов специальное внимание уделялось обсуждению возможных причин, обусловивших повышенное содержание ^{210}Pb в исследованных пробах останков. В частности, рассматривалась гипотеза о том, что повышенное содержание ^{210}Pb вызвано его посмертным поступлением вследствие радиоактивного распада газа радона во время нахождения останков в склепе. Однако миграция в кристаллическую структуру

костной ткани значимых количеств ^{210}Pb в подобных условиях является физически несостоятельной. Следовательно, данная гипотеза может быть отвергнута. Анализировалась и другая гипотеза о том, что значимая активность ^{210}Pb была введена пациенту незадолго до его смерти. Однако с учетом пожилого возраста, когда скорость обменных процессов в костной ткани снижается на два порядка по сравнению со скоростью этих процессов в раннем детском возрасте [12], и 30-дневной продолжительности заболевания Я. Арафата предположение о накоплении значимых количеств ^{210}Pb в костной ткани 75-летнего пациента за указанный период времени представляется нереалистичным. Таким образом, и эту гипотезу следует отвергнуть. К сожалению, на основании только результатов физических исследований не представляется возможным высказаться однозначно относительно причины появления радионуклида ^{210}Pb в исследованных образцах.

Вместе с тем выполненные на основании результатов проведенных исследований расчеты позволяют утверждать, что обнаруженному в останках в мае–июне 2013 г. количеству ^{210}Pb соответствует порядка 650 Бк в организме пациента в ноябре 2004 г. (это восстановленная активность с учетом периода полураспада ^{210}Pb , равного 22,3 года). Поступление подобного количества ^{210}Pb приводит к дозам облучения всего на уровне долей мЗв поглощенной дозы в отдельных органах за период до 30 сут. Очевидно, что такие дозовые нагрузки не могли стать причиной каких-либо радиационно обусловленных нарушений состояния здоровья пациента [6, 13]. Кроме того, поступление подобного количества ^{210}Pb не могло бы вызвать и химического отравления изотопом свинца (т.е. сатурнизма), поскольку обнаруженные весовые количества ^{210}Pb , соответствующие активности 650 Бк, находятся в пределах долей нанограмма (0,23 нг), что в 500 млн раз меньше содержания (120 мг) данного химического элемента в организме человека [14, 15].

Таким образом, на основе обобщения результатов комплексных физических и медицинских исследований, принимая во внимание отсутствие в представленных медицинских документах объективных данных, свидетельствующих о наличии симптомов острой лучевой болезни, а также учитывая результаты проведенных измерений содержания ^{210}Pb и ^{210}Po в пробах биологических материалов, изъятых при эксгумации останков, и оценки дозовых нагрузок, следует исключить прямую причинную связь наличия повышенного содержания указанных радионуклидов в останках покойного с наступлением его смерти.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Froidevaux P., Baechler S., Bailat C.J. et al. Improving forensic investigation for polonium poisoning. // *Lancet*, 2013, **382**, P. 1308.
2. <http://fmbcfmba.ru/about/news/92/8155/>
3. Гастева Г.Н. Острая лучевая болезнь от поступления в организм полония. // В кн.: «Радиационная медицина. Т. 2. Радиационные поражения человека». — М.: ИздАТ, 2001, С. 99–107.
4. Борисов Н.Б., Ильин Л.А., Маргулис У.Я. и соавт. Радиационная безопасность при работе с полонием-210. — М.: Атомиздат, 1980, 262 с.
5. Parfenov Yr.D. Polonium-210 in the environment and in the human organism. // *Atomic Energy Review*, 1974, **12**, No. 1, P. 75–143.
6. United Nations. Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000 Report to the General Assembly. Annex G. Biological effects at low radiation doses. United Nations, New York, 2000.
7. Medical records from Percy Hospital (Nov 18, 2004). Available on http://www.yaf.ps/yaf/news_details.php?pid=81.
8. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. — М.: Медицина, 1971, С. 243–249.
9. Гуськова А.К. Лучевая болезнь человека от поступления в организм радионуклидов. // В кн.: «Радиационная медицина. Т. 2 Радиационные поражения человека». — М.: ИздАТ, 2001, С. 306–327.
10. Froidevaux P., Baechler S., Bochud F. Forensic investigations in the case of Mr Louvet: Radioactivity determination in Mr Louvet belongings. Отчет Института радиационной физики 11 мая 2012 г. <http://ru.scribd.com/doc/99083267/Final-Report-English>
11. Li W.B., Gerstmann U., Giussani A. et al. Internal dose assessment of ^{210}Po using biokinetic modeling and urinary excretion measurement. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2008, **47**, No. 1, P. 101–110.
12. Крстич Р.В. Иллюстрированная энциклопедия по гистологии человека. — СПб.: СОТИС, 2001, С. 186.
13. Мусеев А.А., Иванов В.И. Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене. — М. Энергоатомиздат, 1990, 252 с.
14. ICRP – International Commission on Radiological Protection. Report of the task group on reference man. ICRP Publication 23; Pergamon Press, 1975.
15. Вредные химические вещества. Радиоактивные вещества. Под ред. Л.А. Ильина, В.А. Филова. — Л.: Химия, 1990. С. 247–252.

Поступила: 02.03.2015

Принята к публикации: 25.03.2015

**В.В. Уйба¹, К.В. Котенко², Л.А. Ильин², Ю.Е. Квачева², Ю.В. Абрамов²,
И.А. Галстян², А.К. Гуськова², Б.А. Кухта², Н.М. Надежина²,
В.А. Стебельков³, А.Г. Цовьянов², С.М. Шинкарев², В.Н. Яценко²**

ПОЛОНИЕВАЯ ВЕРСИЯ СМЕРТИ ЯСИРА АРАФАТА: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**V.V. Uyba¹, K.V. Kotenko², L.A. Ilyin², Yu.E. Kvacheva², Yu.V. Abramov²,
I.A. Galstyan², A.K. Guskova², B.A. Kukhta², N.M. Nadezhina²,
V.A. Stebelkov³, A.G. Tsovyanov², S.M. Shinkarev², V.N. Iatsenko²**

Polonium-210 Version of Arafat's Death: the Results of Russian Investigation

РЕФЕРАТ

Цель: Представить результаты исследований, выполненных российскими специалистами, для ответа на вопрос — явилось ли причиной смерти Я. Арафата радиационное поражение полонием.

Материал и методы: Исследование проводилось по двум направлениям — медицинскому и физическому. В рамках медицинского направления решалась задача детального анализа ксерокопий медицинских документов пациента и сопоставления их с материалами собственных клинических наблюдений случаев авиарийного поражения полонием. В рамках проведения физических исследований использовались методы прямой регистрации содержания ^{210}Po и ^{210}Pb в изъятых при эксгумации останков покойного образцах (в общей сложности более 20 биологических и иных объектов), включая исследования проб с помощью радиохимического выделения ^{210}Po с последующим измерением на альфа-спектрометре и спектрометрические измерения содержания ^{210}Pb и ^{210}Po с помощью низкофоновых гамма-спектрометрических установок, а также косвенные методы, включая масс-спектрометрические и спектрометрические исследования по определению содержания ряда стабильных химических элементов и радионуклидов.

Результаты: Показано несоответствие симптоматики и течения заболевания Я. Арафата таковым при лучевой болезни, обусловленной поступлением в организм поражающих количеств ^{210}Po . Вместе с тем, в исследованных биологических пробах останков покойного обнаружено содержание радионуклидов ^{210}Po и ^{210}Pb , достоверно превышающее на один-два порядка их фоновые значения. В пределах погрешностей экспериментальных исследований значения активности радионуклидов ^{210}Po и ^{210}Pb в пробах совпадают, что свидетельствует о том, что они находятся в состоянии радиоактивного равновесия. Следовательно, повышенное содержание ^{210}Po в исследованных биологических пробах обусловлено его распадом в останках покойного в результате радиоактивного распада его предшественника ^{210}Pb . Выполненные на основании результатов исследований расчеты позволяют утверждать, что обнаруженному в останках в мае—июне 2013 г. количеству ^{210}Pb соответствует порядка 650 Бк в организме пациента в ноябре 2004 г. (это восстановленная активность с учетом периода полураспада ^{210}Pb , равного 22,3 года). Поступление подобного количества ^{210}Pb приводит к дозам облучения всего на уровне долей мЗв поглощенной дозы в отдельных органах за период до 30 сут после поступления. Очевидно, что такие дозы облучения не могли стать причиной каких-либо радиационно-обусловленных нарушений состояния здоровья пациента. Кроме того, содержание в организме подобного количества ^{210}Pb не могло бы вызвать и химического отравления изотопом свинца, поскольку обнаруженные весовые количества ^{210}Pb , соответствующие активности 650 Бк, находятся в пределах долей нанограмма.

Заключение: Следует исключить прямую причинную связь наличия повышенного содержания указанных радионуклидов в останках покойного с наступлением его смерти.

Ключевые слова: Ясир Арафат, полоний-210, свинец-210, лучевая болезнь, эксгумация

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this article is to present the results of research carried out by the Russian specialists to answer the question as to the evidence of Yasser Arafat's death being caused by radiation exposure to polonium.

Material and methods: This research was conducted in two directions simultaneously: medical and physical. As part of medical research a task was set to have a detailed analysis of photocopies of the patient's medical records to compare with the materials of our own observations of accidental polonium injuries. As part of physical research it was essential to solve the problem of determining the content of ^{210}Po , ^{210}Pb and a number of other radionuclides in the samples recovered during the exhumation (a total of more than 20 biological and other objects). All possible methods of the direct determination of ^{210}Po and ^{210}Pb content in the remains of the deceased were used, including research of samples using radiochemical separation of ^{210}Po followed by alpha spectrometry measurements and spectrometric measurements of ^{210}Po and ^{210}Pb using low background gamma spectrometric systems. Indirect methods were also applied including mass spectrometry and spectrometric studies to determine the content of a number of stable chemical elements and of radionuclides.

Results: No objective evidence of the patient's symptoms of radiation damage as typical of that in the case of intake of ^{210}Po has been established. Meanwhile, an increased activity of ^{210}Po and ^{210}Pb in the range from 10 to 100 times higher than its background level was revealed on Arafat's tissue specimens exhumed. Within the error of experimental research the activities of ^{210}Po and ^{210}Pb in the analyzed biological samples of bones and internal organs detritus match, indicating the radioactive equilibrium state. Consequently, the source of high ^{210}Po content in the remains of the deceased is ^{210}Pb . The calculations made based on the results of the research suggest that the amount of ^{210}Pb found in the remains in May and June 2013 corresponds to about 650 Bq in the patient's body in November 2004 (this is a restored activity given the half-life of ^{210}Pb equals to 22.3 years). Intake of such a quantity of ^{210}Pb results in radiation doses only at the level of mGy fractions of the absorbed dose in individual organs over a period of 30 days after intake. Obviously, such doses could not have caused any radiation induced health problems of the patient. Moreover, the content of a similar ^{210}Pb amount in the body could not have caused the lead chemical poisoning because the detected ^{210}Pb weight amounts corresponding to 650 Bq activity are within the nanogram fraction.

Conclusion: Thus, on the basis of summarizing the complex research results, taking into account the absence of any objective evidence proving the presence of symptoms of acute radiation syndrome in the submitted medical records, and given the results of measurements of ^{210}Pb and ^{210}Po contents in the samples of biological materials taken during exhumation of the remains as well as evaluation of the radiation dose, a direct causal link between the presence of high content of these radionuclides in the remains of the deceased and his death should be excluded.

Key words: Yasser Arafat, polonium-210, lead-210, radiation syndrome, exhumation

¹ Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия.
² ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
E-mail: fmbc-fmba@bk.ru
³ НП «Лаборатория анализа микрочастиц», Москва, Россия

¹ Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia.
² State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. E-mail: fmbc-fmba@bk.ru
³ Laboratory for microparticle analysis, Moscow, Russia

Introduction

Yasser Arafat was the founder and the first head of the Palestinian National Authority, a Nobel Peace Prize winner, who died on November 11, 2004 aged 75 in the Percy military hospital near Paris, where he had been taken in a severe condition from his residence on the West Bank of the Jordan River. French doctors reported the death of Arafat was caused by of a massive stroke brought on by cerebral hemorrhage due to an unidentified infection. Despite the vagueness of the wording of the cause of death, Arafat's widow did not give her permission for an autopsy.

However, in the summer of 2012 the world media published the results of the research done by experts from the Institute of Radiophysics (Lausanne), who had discovered in Arafat's personal belongings (his clothing, his hat and toothbrush) high concentrations of polonium-210, which, according to Swiss specialists [1], could have caused the sharp deterioration in the health of the 75-year politician, leading to his early death.

In light of the voiced version of a possible polonium-210 radiation injury, the widow filed a lawsuit in August 2012 accusing persons unknown in the murder of her husband. On the basis of this action, on November 13, 2012 the Prosecutor's Office of France announced an official investigation into the cause of death of the former Palestinian leader. The next day, Mahmoud Abbas, the President of the State of Palestine, gave his permission to exhume the remains of Yasser Arafat, which took place on November 27, 2012 in the town of Ramallah with the participation of international experts from three countries. Experts from Switzerland and Russia were brought to work on the request by the Palestinian Authority, while French experts took part in it in the framework of the criminal case brought in their country.

The purpose of this article is to present the results of research carried out by the Russian specialists to answer the question as to the evidence of Yasser Arafat's death being caused by exposure to polonium.

Material and Methods

It should be emphasized that the need for information about the contents of a particular radionuclide in the remains of a deceased person in connection with a suspected radiation exposure (as a possible cause of death) then became an issue for the first time in the world. In this regard, while choosing the research methods it was important to take into account all the possible circumstances that could directly or indirectly hamper the choice and/or interpretation of the results.

First of all, it was essential to take into account that due to the length of time elapsed between the burial (2004) and the exhumation of the remains of the deceased (2012),

all the soft tissues of the body were subjected to total decay. This made it impossible to distinguish individual organs, including the organs of the preferable deposition of polonium, such as the spleen, liver, and kidneys. It also determined the priority of the study of the organs' detritus as well as bone samples as research objects, using the relevant methods of selection and preparing the material [2].

In addition, due to the remoteness of the alleged case of the lifetime entry of highly efficient amounts of ^{210}Po (in the autumn of 2004), the interpretation of the results of physical measurements largely proved difficult (spring–summer 2013), because after such a long period of time (~ 8.5 years, i.e. more than 22 half-lives of ^{210}Po , $T_{1/2} = 138.38$ days) the decrease in activity of the researched radionuclide in accordance with the law of radioactive decay was about 7,000,000 times.

According to the actual data provided by the Russian clinicians [3] the entry of ^{210}Po in quantities equal to or in excess of 1.1×10^8 Bq results in the development of 'polonium' radiation sickness with a lethal outcome within two to three weeks. In view of the above, it is clear that if in October–November 2004 a similar amount of polonium had entered the body of Yasser Arafat, the initial activity would have been reduced to the values of the natural background (in the bones 0.6–4.3 mBq/g, in the soft tissues 0.04–1.7 mBq/g [4–6]) by the time of the residual measurement in May–June 2013 due to the radioactive decay of ^{210}Po . This would make it impossible to establish the fact of the ^{210}Po radiation injury (i.e. it would be a false negative result of the postmortem diagnosis) without a simultaneous study of the patient's medical records for compliance to the clinical and laboratory symptoms and the disease course that led to his death corresponding to those typical of lethal polonium intoxication.

At the same time, we should not forget that a false positive result of postmortem study is also possible: the detection of radionuclide activity of ^{210}Po in the remains, exceeding the natural background values, is not undisputed evidence of radiation exposure, because, in addition to the above mentioned circumstances, one more significant circumstance should be subject to mandatory consideration. The presence of a high content of polonium in the body and in the remains may be due to two alternative 'scenarios' [4]. The first is a direct entry of the radionuclide ^{210}Po with food, water or air inhaled. The second is an initial entry of its precursor — radioactive isotope of lead ^{210}Pb , from which the radionuclide ^{210}Po is accumulated through a chain of radioactive decay, given the relatively long $T_{1/2} = 22.3$ of ^{210}Pb .

These circumstances required the use of diverse methods and approaches to address the unique scientific and practical task. It seemed the most appropriate to

conduct research in two directions simultaneously: medical and physical.

As part of medical research a task was set to have a detailed analysis of photocopies of the patient's medical records available online [7], provided by the Palestinian side, to compare with the materials of our own clinical observations of accidental polonium injuries and to answer the question of whether the cause of death of Yasser Arafat was radiation exposure to ^{210}Po .

As part of physical research it was essential to solve the problem of determining the content of ^{210}Po , ^{210}Pb and a number of other radionuclides in the samples recovered during the exhumation (a total of more than 20 biological and other objects), including:

- detritus of the internal organs in the projection of areas, anatomically corresponding to thoracic and abdominal cavities of the body;
- bone samples selected in accordance with the rule of anatomical standard (from the sites which were the most representative for the content of hematopoietic bone marrow accounting for the age of the deceased (75 years), and the ratio of compact and trabecular tissue);
- a sample of soft tissue of the occipital region of the head with hair;
- samples of the funeral attire (fragments of the shroud, positioned above and below the remains of the deceased);
- soil samples from above and below the remains and in the tomb outside the burial (not less than 500 g per sample).

In the physical research all possible methods of the direct detection of ^{210}Po and ^{210}Pb content in the remains of the deceased were used, including research of samples using radiochemical separation of ^{210}Po followed by alpha spectrometry measurements and spectrometric measurements of ^{210}Po and ^{210}Pb using low background gamma spectrometric systems. Indirect methods were also applied including mass spectrometry and spectrometric studies to determine the content of a number of stable chemical elements and radionuclides.

Results and Discussion

It is known that the polonium-210 is one of radionuclides that are relatively uniformly distributed in organs and tissues of the body. In this regard, large ($\sim 10^8\text{Bq}$) amounts of ^{210}Po cause the development of injuries the clinical picture of which is similar to acute radiation syndrome (ARS) caused by an external uniform irradiation [3]. The main clinical feature in this case is the failure of hematopoietic system, which is manifested in the form of pancytopenia (i.e. three-lineage hemodepression), primarily lymphocytopenia and granulocytopenia, causing the development of infectious complications. Bone marrow examination in these patients shows a

sharp decrease in the amount of hematopoietic tissue (myelosuppression involving three hematopoietic lineages) up to its complete disappearance ('empty' bone marrow).

However, as evidenced by the Russian experience of observing cases of emergency entry of ^{210}Po [3, 8, 9], in contrast to the ARS caused by external exposure, the clinical picture of radiation injury caused by acute exposure to polonium is characterized by a number of features. These include, in particular, the lack of a clear periodization of the radiation disease course, and an earlier in time and degree-typical development of a hemorrhagic syndrome. There are multiple spontaneous hemorrhages and abundant repeated bleeding from the urinary tract, rectum, nose, etc., occurring even at a relatively high level of platelets ($80\text{--}150\times 10^9/\text{l}$) due to affection of the vascular component of primary hemostasis [3]. In addition to hematopoietic failure and multiple hemorrhages, the signs of dysfunction of other "critical" organs (such as the liver and kidneys) are revealed in the clinical picture of the disease diagnosed in a timely manner even in cases of non-fatal intoxication.

Yasser Arafat, who died on the 30th day of the disease onset, showed no symptoms of hematopoietic depression. On the contrary, during the entire period of the disease in the absence of lymphocytopenia and granulocytopenia there was a tendency to neutrophilous leukocytosis with an adequate hyperleukocytosis reaction ($39\times 10^9/\text{l}$) to the glucocorticoid therapy. According to the myelogramms counting on the 14th and 16th day, and to the bone marrow trephine biopsy examination on the 23rd day of the disease, the bone marrow cellularity remained normal in expanding of myeloid cells and with up to 40 'budding' (i.e. functionally active) megakaryocytes available in the preparation. In addition, the patient did not have fever or any signs of focal infection. There were no clinical signs of bleeding as well, including the form of spontaneous hemorrhages in skin and mucous membranes, despite the declined (at least up to $26\times 10^9/\text{l}$) platelet count. According to the experience as our own clinical observations, as mentioned above, it is known that the effects of ^{210}Po are characterized by a severe generalized hemorrhagic syndrome that occurs in a short time from the moment of its entry at a relatively shallow thrombocytopenia (addition of the microcirculatory level of bleeding).

Data on the hepatopathy syndrome development are recorded from 24.10.2004 (12th day). The first signs of liver dysfunction were revealed as the appearance of bilirubinemia with icteric sclera and a diagnostically insignificant elevation in hepatic transaminase tests (1.5–2 of the norm from the 6th day). It is also important to point out that the manifestations of the laboratory syndrome of hepatocellular deficiency (the prothrombin index decreased up to 36 % and the forming of expressed hypoprotein- and hypoalbuminemia) naturally coincided

in the time of appearance with the beginning of abstinence from food and liquids in the day time in relation to the patient following a religious fast from the 3rd day of the disease. Renal function remained intact until the 25th day of the disease. Its deterioration occurred only during the development of terminal multiple organ failure.

In respect of the acute gastrointestinal syndrome it should be noted that its clinical manifestations in the form of nausea, vomiting and watery diarrhea in the present case were intermittent (for example, in the history of the disease there are indications of the patient being prescribed laxative medications from time to time). In addition, it is well known that the development of this syndrome with the progressive deterioration of the general condition of patients is not pathognomonic for the intake of radionuclides, but is typical for a large number of acute and chronic infections, as well as digestive pathologies, especially at unsustainable course of concomitant diseases or changes in ordinary diet (see above).

Thus, on the basis of a detailed study of the medical documents available to the Russian specialists prepared as part of the medical research, no objective evidence of the patient's symptoms of radiation damage typical of that in the intake of ^{210}Po has been established.

As part of the physical research a special emphasis was given to the identification and quantitative determination of ^{210}Po in the samples of biological material selected at exhumation. The measurement results are shown in Table 1 (mean values of ^{210}Po content are given per sample¹). As an example, Fig. 1 shows the energy spectrum of alpha radiation of sample #14 "Detritus in the projection of the abdominal cavity", showing the clearly defined peaks of ^{210}Po and ^{209}Po (the latter in the form of a standard solution was used as a reference mark during the radiochemical separation of polonium-210).

The results of the analysis of the content of ^{210}Po in the researched samples of the remains of Yasser Arafat were compared with the literature data [4–6] for the background content of this radionuclide. However, taking into consideration that we analyzed the materials, which were, unlike the objects of the research literature sources cited, presented by dehydrated tissue (posthumous dehydration), a preliminary analysis had been carried out of test bone samples, selected in a similar way from the body of a man of 71 who had suddenly died, to control the quality of research, as well as to independently determine the natural background values of ^{210}Po content in human bones. Methods for determining of ^{210}Po in both research and control biological samples were identical. It is important to emphasize that the values obtained for the content of ^{210}Po in control bone samples (1.4–3.2 mBq/g) are in the range of variability of these values in the bone

Table 1

The results of ^{210}Po determination in biological samples averaged over the measurements conducted in two laboratories

Sample #	Sample	Average content of ^{210}Po in the sample, mBq/g
1	Sternum (handle)	67
2	Left femur diaphysis (middle third)	28
3	Ilium (left)	69
4	Thoracic vertebra (Th _{IV})	25
6	Ilium right (wing)	22
7	Lumbar vertebra (L _{III})	12
9	III, IV, V right ribs (front ends)	140
11	Detritus in the projection of the abdominal cavity	82
14	Detritus in the projection of the abdominal cavity	220
14.1	The bone from sample 14	190
15	Detritus in the projection of the thoracic cavity	130
16	Detritus in the projection of the thoracic cavity	130

tissue of people who live in different regions of the Earth (0.6–4.3 mBq/g) [4–6]. Background values of ^{210}Po content in the human soft tissues are somewhat lower and vary in the range of 0.06–1.4 mBq/g [5].

When comparing the results of the study presented in Table 1 with the reference data [4–6] and our own measurements of the ^{210}Po background values in the human body tissues, it is possible to draw an important conclusion: in the studied biological samples of Yasser Arafat's remains the activity of the radionuclide ^{210}Po was detected which significantly exceeded the natural background values by one — two orders of magnitude.

It is noteworthy that the above stated excesses were similar in the samples of the organs' detritus and bones of different skeletal structures which were independently investigated in two different laboratories. To do this, each individual sample was as a rule divided into several parts to be subsequently radiochemically processed and 'blind' measured using metrologically certified radiometers-spectrometers of alpha radiation *Alpha Analyst* (Canberra Inc., USA) and *Ortec Duo* by ORTEC US (Fig. 2). This approach allowed each laboratory to carry out an independent analysis of the material, providing an opportunity to obtain information about the reproducibility of the measurement results. The comparative analysis of the determination of ^{210}Po contents in the same biological samples, independently measured in two laboratories (Table 2), shows a good compliance

¹ Hereinafter: the relative error of determination of the content of ^{210}Po by the method used is an average of 30 %.

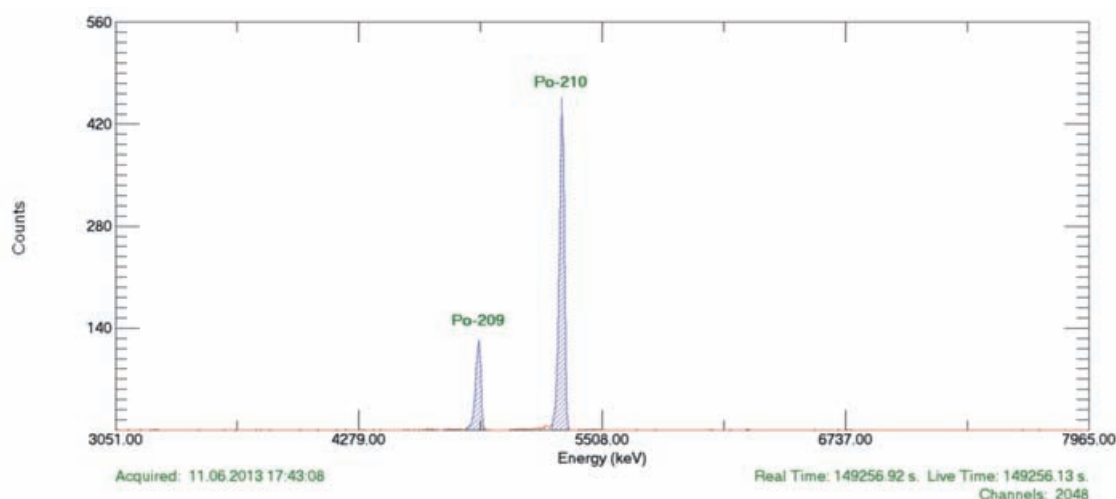


Fig. 1. The energy spectrum of the Sample #14 alpha radiation “Detritus in the projection of the abdominal cavity” received using the Ortec Duo alpha radiation radiometer-spectrometer. The presence of ^{209}Po is explained by it having been introduced on purpose as a reference mark while preparing the samples



Fig. 2. *Ortec Duo* Alpha Radiation Radiometer Spectrometer (ORTEC, USA)

within the measurement error, thus confirming the accuracy of the data.

We shall make a hypothetical assumption that the high content of ^{210}Po , discovered in the remains of Yasser Arafat in May–June 2013, was due to an acute entry of the radionuclide in the patient’s body in October 2004, i.e. a month before his death. In this case, according to the calculations made taking into account the radioactive decay, the coefficient of polonium absorption in the gastrointestinal tract (the value is assumed to be 0.5) and its partial removal from the body over the 30-day period of the patient’s stay in medical institutions, the content of ^{210}Po found in the remains in 2013, would have had to match its lifetime entry into Yasser Arafat’s body in 2004 in absolutely superlethal quantities (about 10^{10} Bq). Obviously, the entry of such amounts of ^{210}Po would form in the patient’s organs and tissues the absorbed dose of radiation of several hundred Gy. It is known that in such

cases there is radiation damage of extreme severity (the most acute radiation sickness) with the victims dying in the near future from the moment of impact (within a few hours or days).

In addition, as it follows from the medical records of Yasser Arafat, two lifetime urine samples were measured in a French army laboratory of radiation toxicology control on 8 November 2004 (three days before his death) using a gamma-ray spectrometer within 15 hours. Subsequent analysis of gamma spectra did not reveal the presence of a peak in the vicinity of 803 keV (^{210}Po gamma-line with the intensity of 0.00107 %). The estimate of the minimal detectable activity (MDA) of the ^{210}Po gamma-line in the urine sample for the measurement setup in 2004 was about 25 Bq/g [10]. According to assessment using biokinetic models of ^{210}Po ingestion and urinary excretion [11], under the assumption of acute intake of polonium a month before the death, taking into account the value



Fig. 3. Gamma radiation spectrometer (CANBERRA, USA)

of the above MDA, its amount should not exceed about 3×10^7 Bq of ^{210}Po so that in the measured gamma-ray spectrum a peak of 803 keV would not be identified. Since such a peak was not detected, it can be concluded that the available results of physical measurements of the gamma spectra of Arafat's urine samples done in 2004 also exclude the hypothesis of a possible ^{210}Po activity entry into the body in an amount equal to or exceeding 10^8 Bq.

Given these facts, special attention was paid to the analysis of the significance of the above mentioned second possible scenario of ^{210}Po accumulation in the body due to radioactive decay of ^{210}Pb , the long-living precursor. A gamma-ray spectrometer (Fig. 3) was used to determine the content of that radioactive isotope of lead in the remains. Fig. 4 shows the energy spectrum of gamma radiation of the same sample, alpha-spectrum of which is presented in Fig. 1. Results of ^{210}Pb content determination also carried out in two independent laboratories are summarized in Table 3. It should be noted that the values of lead-210 content, identified in two independent laboratories, are well complied.

The comparative analysis of the obtained results was carried out based on the research findings [5], where the average values of natural background ^{210}Pb concentrations in individual organs and tissues (0.03–0.56 mBq/g) and

bones (2.5–5.0 mBq/g) of people living in various regions of the Earth are provided. It was taken into account that in the samples obtained during exhumation over eight years of age, the ^{210}Pb concentration due to postmortem dewatering increases (to a greater extent, by several times, in soft tissue detritus; and to a lesser extent, up to 2 times, in bones), while the concentration of ^{210}Pb activity during the past period of time decreases by approximately 30 %. However, in consideration of the circumstances, the data presented in Table 3 may be used to make an important conclusion: the activity of radionuclide ^{210}Pb in samples is also higher than the natural background values by one–two orders of magnitude.

In order to explore the possible relationship between ^{210}Po and ^{210}Pb , the ratios of these radionuclides were estimated based on the results of independent measurements using several different methods applied to the same biological samples. As it could be seen from the data presented in Table 4, within the error of experimental research the activities of ^{210}Po and ^{210}Pb in the analyzed biological samples of bones and internal organs detritus match, indicating the radioactive equilibrium state (i.e., decay of the same number of atoms of these two radionuclides occurs per unit of time). A similar relation between ^{210}Po and ^{210}Pb was found in the study of the content of both radionuclides in the sample of the soft tissues of the occipital region of the head with hair, performed by liquid scintillation spectrometry. According to the analysis and processing of the spectrum the content of ^{210}Po was 550 ± 80 mBq/g, the content of ^{210}Pb was 750 ± 120 mBq/g, which is substantially higher than the natural background values of the content of both radionuclides in the skin of the head and human hair [4]. Given the error in the method of determining the content of both radionuclides, a conclusion could be drawn similar to the one regarding the detritus and bone samples: both radionuclides activities are equal, i.e. they are also found in the radioactive equilibrium state. Consequently, the source of high ^{210}Po content in the remains of the deceased is ^{210}Pb .

Table 2

The results of the determination of ^{210}Po in biological samples independently measured in two laboratories

Sample #	Sample	Average content of ^{210}Po in the sample, mBq/g		Ratio of the measurement results of the two laboratories
		Lab. A	Lab. B	
1	Sternum (handle)	73	61	1.2
2	Left femur diaphysis (middle third)	27	29	0.9
3	Ilium (left)	74	65	1.1
4	Thoracic vertebra (Th_{IV})	26	25	1.0
7	Lumbar vertebra (L_{III})	13	12	1.0
9	III, IV, V right ribs (front ends)	150	130	1.2
14	Detritus in the projection of the abdominal cavity	240	190	1.3

Table 3

The content of ^{210}Pb in biological samples, using a gamma radiation spectrometer

Sample #	Sample	Content of ^{210}Pb , mBq/g	
		Lab. B:	Lab. C:
2	Left femur diaphysis (middle third)	19	
3	Ilium (left)	47	57
7	Lumbar vertebra (L_{III})	28	< 30
11	Detritus in the projection of the abdominal cavity	75	
14	Detritus in the projection of the abdominal cavity	170	
15	Detritus in the projection of the thoracic cavity	170	
16	Detritus in the projection of the thoracic cavity	110	85

In analyzing the results, special attention was paid to the discussion of possible reasons for the high ^{210}Pb content in the studied samples of the remains. A hypothesis was examined that the high ^{210}Pb content was due to its entering the remains because of the radioactive decay of radon gas while the remains were being located in the tomb. However, migration of ^{210}Pb in significant quantities into a bone lattice in these conditions is not physically consistent. Consequently, this hypothesis can be rejected. Another hypothesis was presented: a significant ^{210}Pb activity was administered to the patient shortly before his death (within one month). However, considering his old age, when the rate of metabolic processes in the bone is reduced by two orders compared with the rate of these processes in early childhood [12], and the 30-day period of the disease, the assumption of accumulating significant ^{210}Pb amounts in the patient's bone tissue during the

specified period seems unrealistic. Thus, this hypothesis should also be rejected. Unfortunately, it is not possible to state clearly the cause of the ^{210}Pb radionuclide presence in the samples only on the basis of the physical research results.

At the same time the calculations made based on the results of the research suggest that the amount of ^{210}Pb found in the remains in May and June 2013 corresponds to about 650 Bq in the patient's body in November 2004 (this is a restored activity given the half-life of ^{210}Pb equals to 22.3 years). Intake of such a quantity of ^{210}Pb results in radiation doses only at the level of mGy fractions of the absorbed dose in individual organs over a period of 30 days. Obviously, such doses could not have caused any radiation induced health problems of the patient [6, 13]. Moreover, the content of a similar ^{210}Pb amount in the body could not have caused the lead chemical poisoning

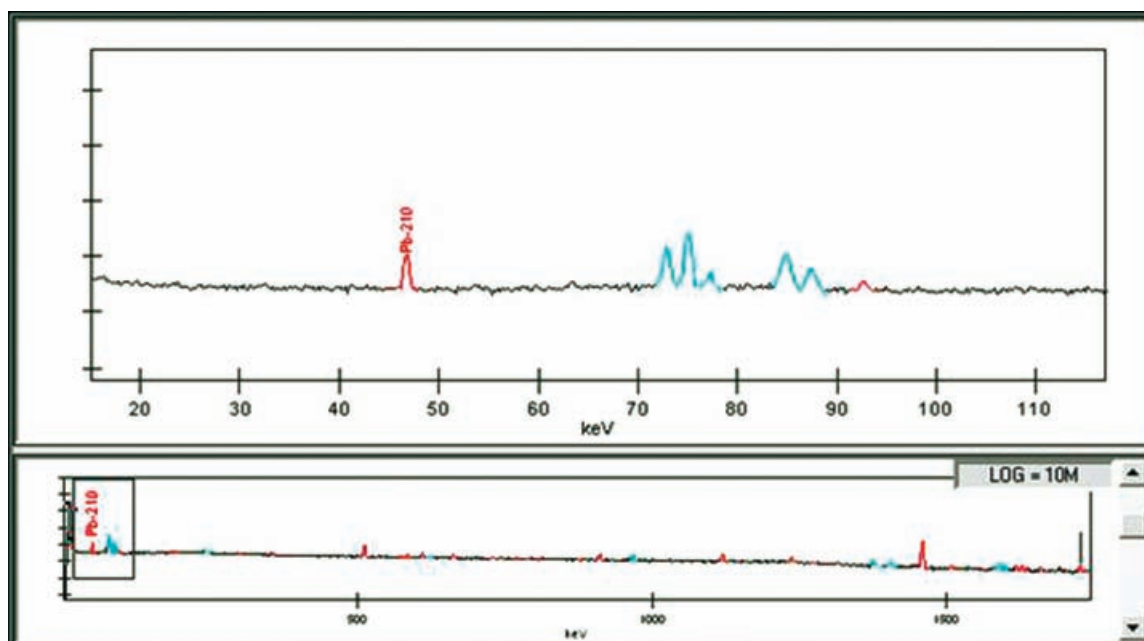


Fig. 4. The energy spectrum of the Sample #14 gamma radiation “Detritus in the projection of the abdominal cavity” received using the Canberra gamma radiation spectrometer. At the top there is an enlarged part of the initial portion of the total spectrum framed. The unmarked peaks of the spectrum are due to gamma radiation of natural radionuclides

Table 4

A comparison of the content of ^{210}Po and ^{210}Pb in the studied biological samples

Sample #	Sample	Average content of ^{210}Po , mBq/g	Content of ^{210}Pb (Lab. B), mBq/g	Ratio $^{210}\text{Po}/^{210}\text{Pb}$
2	Left femur diaphysis (middle third)	28	19	1.5
3	Ilium (left)	69	47	1.5
7	Lumbar vertebra (L_{III})	12	28	0.4
11	Detritus in the projection of the abdominal cavity	82	75	1.1
14	Detritus in the projection of the abdominal cavity	220	170	1.3
15	Detritus in the projection of the thoracic cavity	130	170	0.8
16	Detritus in the projection of the thoracic cavity	130	110	1.2

(i.e. saturnism) because the detected ^{210}Pb weight amounts corresponding to 650 Bq activity are within the nanogram fraction (0.23 ng) which is 500 million times smaller than the content (120 mg) of this chemical element in the human body [14, 15].

Thus, on the basis of summarizing the complex physical and medical research results, taking into account the absence of any objective evidence proving the presence of symptoms of acute radiation syndrome in the submitted medical records, and given the results of measurements of ^{210}Pb and ^{210}Po contents in the samples of biological materials taken during exhumation of the remains, as well as evaluation of the radiation dose, a direct causal link between the presence of high content of these radionuclides in the remains of the deceased and his death should be excluded.

REFERENCES

1. Froidevaux P., Baechler S., Bailat C.J. et al. Improving Forensic Investigation for Polonium Poisoning. // *Lancet*, 2013, **382**, P. 1308.
2. <http://fmbcfmba.ru/about/news/92/8155/>
3. Gasteva G.N. Polonium Induced Acute Radiation Sickness. In: *Radiation Medicine. V. 2. Radiation Injuries in Men.* — Moscow: 'IzdAT', 2001, P. 99–107 (in Russian).
4. Borisov N.B., Ilyin L.A., Margulis U.Ya., Parkhomenko G.M., Khroushch V.T. Radiation Safety under Work with Polonium-210. — Moscow: 'Atomizdat', 1980, 262 pp. (in Russian).
5. Parfenov Yr. D. Polonium-210 in the Environment and in the Human Organism. // *Atomic Energy Review*, 1974, **12**, No. 1, P. 75–143.
6. United Nations. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000 Report to the General Assembly. Annex G. Biological Effects at Low Radiation Doses. United Nations, New York, 2000.
7. Medical Records from Percy Hospital (Nov 18, 2004). Available on http://www.yaf.ps/yaf/news_details.php?pid=81.
8. Guskova A.K., Baisogolov G.D. Radiation Sickness in Men. — Moscow: 'Meditsina', 1971, P. 243–249 (in Russian).
9. Guskova A.K. Radiation Human Pathology of Internally Deposited Radionuclides. / In: *Radiation Medicine. V.2. Radiation Injuries in Men.* — Moscow: 'IzdAT', 2001, P. 306–327 (in Russian).
10. Froidevaux P., Baechler S., Bochud F. Forensic Investigations in the Case of Mr Louvet: Radioactivity Determination in Mr Louvet Belongings. Final Report, May 11, 2012. <http://ru.scribd.com/doc/99083267/Final-Report-English>
11. Li W.B., Gerstmann U., Giussani A., Oeh U., Paretzke H.G. Internal Dose Assessment of ^{210}Po Using Biokinetic Modeling and Urinary Excretion Measurement. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2008, **47**, No. 1, P. 101–110.
12. Krstic R.V. Illustrated Encyclopedia of Human Histology. — S.-Peterburg: 'SOTIS', 2001, P. 186 (in Russian).
13. Moiseev A.A., Ivanov V.I. Reference Book on Dosimetry and Radiation Hygiene. — Moscow: 'Energoatomizdat', 1990, 252 pp. (in Russian).
14. ICRP — International Commission on Radiological Protection. Report of the task group on reference man. ICRP Publication 23; Pergamon Press, 1975.
15. Harmful Chemicals. Radioactive Substances. / Ed. L.A. Ilyin, V.A. Filov. — Leningrad: 'Khimiya', 1990, P. 247–252 (in Russian).

Поступила: 02.03.2015

Принята к публикации: 25.03.2015

А.К. Гуськова

ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ, РАБОТАЮЩИХ ПОСЛЕДНИЕ 20–25 ЛЕТ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ АТОМНОЙ ЭНЕРГЕТИКИ, А ТАКЖЕ ИСПОЛЬЗУЮЩИХ ИСТОЧНИКИ ИЗЛУЧЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ОТРАСЛЯХ НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА. ОСНОВНЫЕ СЛОЖНОСТИ В ОЦЕНКЕ УКАЗАННОЙ КОГОРТЫ И ПРИЧИНЫ ОШИБОК В ИНТЕРПРЕТАЦИИ ДАННЫХ

A.K. Guskova

The Health of People Working at Nuclear Energy Facilities over the Last 20–25 Years and also Using Radiation Sources in Different Branches of National Economy. The Main Difficulties in Estimation of the Mentioned Cohort and the Reasons for Incorrect Data Interpretation

РЕФЕРАТ

Будут оценены итоги 20–25 летних наблюдений за состоянием здоровья больших по численности контингентов, уровни облучения которых соответствуют принятым ныне нормативам. Оценивается реальное достижение при облучении работающих не только норм с высоким резервом безопасности, но чаще даже долей установленных норм. Таким образом, контингент представляет собой довольно однородную большую группу людей по уровню облучения с постепенно возрастающим, по мере увеличения стажа, возрастом работающих. Динамика медико-демографических показателей в этом возрастном диапазоне специально не проанализирована. Трудно подыскать и адекватную контрольную группу, однако представляет интерес сравнение состояния здоровья указанной группы с другими когортами, работающими на предприятиях получения энергии другими способами. Это особенно важно, поскольку подобные места зачастую используются для трудоустройства лиц, работа которых с источниками излучения по принятым правилам запрещается. Остается неясным, в какой мере прогностические критерии оценки состояния здоровья подтверждаются оценкой реальных изменений спустя различные сроки от начала радиационного воздействия. Явно недооценивается влияние многообразных нерадиационных факторов, сопутствующих контакту с источниками излучения и увеличивающемуся возрасту работающих (от 20–22 до 45–50 лет).

Ключевые слова: *нормативы ионизирующего излучения, безопасные уровни радиации, здоровье персонала, факторы риска, источники неблагоприятного влияния, прогноз последствий*

ABSTRACT

The results of 20–25 years of observations on the state of health of large numbers of people will be evaluated. It will be estimated the real levels and effects of radiation also with more higher than normal doses. It is difficult to find adequate control group, but it is of interest to compare the health status of this group with other cohorts, working in enterprises generate energy in other ways. This is particularly important because these places are often used for employment of persons whose work with radiation sources to the accepted rules is prohibited. It remains unclear what extent the prognostic criteria for evaluation of the health status confirm pricing real changes after different periods from the beginning of radiation exposure. It is clear that the impact of the multiple non-radiation factors and aging of workers (from 20–22 to 45–50 years) is underestimated

Key words: *norms of ionizing radiation, safe levels of radiation, personnel's health, risk factors, sources of unfavorable influences, the prognosis of the consequences*

К настоящему времени накоплен обширный материал, характеризующий в течение 20–25 лет реальные уровни облучения и состояние здоровья лиц, работающих при принятых ныне нормативах и строгом их соблюдении. Казалось бы, что итоговая оценка к исходу этого срока позволяет подтвердить заведомую безопасность принятых нормативов облучения и отсутствия их существенной роли во влиянии на здоровье по сравнению с другими обычными факторами риска. Однако часто при анализе подобных данных

для указанных групп необоснованно устанавливаются некоторые, якобы имеющие место, закономерности. Так, разделение этой, фактически однородной по уровню доз, группы на ряд подгрупп приводит к тому, что ничтожному различию в уровне доз придается определяющее значение в наличии тех или иных изменений в состоянии здоровья, отличающих их друг от друга. Дается лишь общая характеристика нерадиационных факторов риска, в том числе закономерной

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва.

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia.

информационной нагрузки, значимость которой меняется при увеличении стажа работы.

Благополучная по радиационной обстановке ситуация на АЭС притупляет внимание работающих и не стимулирует их активность в отношении попыток как-то усовершенствовать технологический процесс или изменить соотношение между условиями труда и состоянием здоровья. Вместе с тем, при целенаправленном углубленном обследовании контингентов, предпринятым Ф.С. Торубаровым с сотрудниками, выявляются некоторые особенности в функциональном состоянии указанных групп [1]. Так, примерно у 1/3 обследованных выявляется некоторое своеобразие реакций на разнообразные стрессы. Именно у этой группы лиц этому сопутствует и большая частота своеобразных соотношений в биоэлектрической деятельности мозга. Остается неясным, лежат ли указанные сдвиги в пределах несколько расширенной физиологической вариабельности, или они уже требуют какой-либо оценки их диагностической или прогностической значимости для здоровья, и требуют ли они некоторой коррекции.

Очень трудно подобрать адекватный контроль с аналогичной возрастной когортой и близким сроком работы без превышения природных уровней облучения. Однако было бы полезно изучить состояние здоровья людей, работающих на предприятиях получения энергии другими способами. Тем более что эти места зачастую используются для трудоустройства лиц, переведенных по тем или иным показаниям с предприятий атомной энергетики.

Представляло бы интерес также изучить своеобразие медико-демографических процессов в группах людей с однородными условиями труда, но с существенным изменением возраста за период работы на 2–4 десятилетия. Известно, что возраст 40–50 лет присущ большинству работающих в атомной энергетике. Весь указанный возраст характеризуется своеобразной частотой ряда нейросоматических и отчасти онкологических заболеваний, присущих этой возрастной группе без профессионального контакта с источниками излучения.

При изучении репрезентативных выборочных когорт персонала всех 10 российских АЭС Ф.С. Торубаровым с сотрудниками были отмечены некоторые особенности. Так, например, обращала на себя внимание значительная частота разнообразных факторов риска, однако не оценивалось, в какой мере отражалось влияние этих рисков на состояние здоровья людей.

Не оцениваются в полной мере и некоторые своеобразные факторы риска, присущие, например, оперативному персоналу АЭС, который должен воспринимать обширную информацию о деятельности

реакторов, срочно ее анализировать и при соответствующих показаниях предпринимать определенные действия и передавать в другие инстанции. Условия работы этих людей характеризуются гипокинезией при высокой информационной нагрузке, монотонией и сужением объема контактов вне прямых служебных обязанностей в отношении ограниченной части персонала. Вместе с тем, внешне минимальная ошибка в той или иной манипуляции у этих людей может стать источником возникновения сложной аварийной ситуации, требующей немедленных решений и соответствующих действий.

Нет и итоговых оценок основных медико-демографических показателей различных по стажу групп работающих в атомной энергетике. А это было бы исключительно важно, хотя и не имеет адекватного контроля, поскольку подобные сведения для населения чаще регистрируются по показателям обращаемости.

Остается неизученным, в какой мере возникновение подобных нейросоматических заболеваний может стать реальным противопоказанием для продолжения их работы на столь высоко ответственных участках отрасли. Вместе с тем, расширенные противопоказания с переводом работающих на другие предприятия уже стали источником недовольства и жалоб переведенных. Реальные условия труда после перевода не улучшались и отнюдь не способствовали их оздоровлению. Без ответа на все эти вопросы едва ли может быть дана полная и обоснованная оценка влияния радиационного фактора на состояние здоровья, имея в виду прогноз для лиц, которым предстоит работать в подобных условиях в ближайшие четверть века.

Еще более сложной является оценка влияния, как правило, эпизодических контактов с источниками излучения лиц, работающих в многообразных отраслях строительства, науке, сельском хозяйстве, медицине. Многообразие нерадиационных факторов их труда также требует какой-либо, хотя бы элементарной, систематизации и соответствующей направленности мероприятий по минимизации именно этих факторов, а не мифической значимости условий облучения.

При отсутствии указанных выше сведений необоснованно придается определяющее значение в условиях труда радиационному фактору. Его наличием аргументируются соответствующие значительные социальные льготы и привилегии. Вместе с тем значимость других сопутствующих облучению факторов в качестве аргумента льгот недооценивается, равно как и необходимость некоторых мероприятий по особой организации труда этих лиц. Предотвращение даже минимальной ошибки в исполнении ими какой-либо манипуляции требует заранее предусмотренного ду-

блирования их деятельности, предотвращающего перерастание этой ошибки в радиационный инцидент.

Требуется специальный отбор контингент этих особо ответственных профессий как по состоянию психики, так и по возможности психосоциальной адаптации привлекаемых для указанной работы лиц. Подобные оценки едва ли могут быть даны на основании широко распространенных многочисленных патофизиологических тестов для оценки реакции на отдельные раздражители. Они лишь раскрывают некоторые механизмы реакций этих людей на стресс, но не характеризуют в полной мере особенности личности профессиональной и общей культуры этих людей, приобретающих исключительную значимость для адекватного выполнения ими своих обязанностей. Эти общие характеристики психического состояния людей и особенности их психосоциальной адаптации в реакции на многообразные стрессы должны анализироваться клиницистом-психиатром и формулироваться в заключениях соответствующими, принятыми в клинической практике, терминами. Таким образом, мы продолжаем настаивать на том, что для решения вопроса о профессиональной пригодности людей к работе в этих особых условиях наряду с обычными другими специалистами требуется и участие клинициста-психиатра. Должны быть определены и минимальные доступные критерии таких решений при приеме на работу в виде специальных анкет и карт обследования, результаты анализа которых должны учитываться в этих особых обстоятельствах.

Заслуживает внимания и требует изучения соотношение состояния психики и психосоциальной адаптации в зависимости от дозы облучения и величины реального ущерба, нанесенного здоровью. Однако накопленный клинический опыт показывает, что эти соотношения являются гораздо более сложными, показатели эти существенно варьируют у людей при одной и той же дозе и степени ущерба и могут быть весьма сходными при существенных отличиях в глубине дефекта здоровья и величине полученной дозы облучения. Эти материалы, до настоя-

щего времени проанализированные лишь обычными врачами, участвовавшими в лечении и обследовании этих пациентов, должны постепенно дополняться сведениями, полученными при специальном анализе состояния их психики квалифицированными специалистами, прежде всего клиницистами-психиатрами. Однако уже сегодня из обычных клинических наблюдений следуют сведения о чрезвычайном многообразии этого компонента клинической картины последствий облучения и заболевания, особенно в отдаленные сроки. Явственно следует роль социального окружения (семья, коллектив, общество), общее специальное образование человека с его индивидуальным представлением о действии радиации на организм, значимость его специальности в плане рационального трудоустройства при исключении прямого контакта с источниками излучения, но с возможностью использования широкого аналитического аппарата их возможного действия.

Таким образом, только при выполнении всех указанных уточнений и расширении аналитического обзора [1], огромные накопленные сведения по когорте лиц, работающих с принятыми нормативами облучения, могут быть экстраполированы на ближайшие четверть века.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф.* Неврологические аспекты острой лучевой болезни человека (клинические наблюдения). Руководство для неврологов, профпатологов, специалистов в области экспериментальной медицины, преподавателей профильных вузов. Под ред. *А.К. Гуськовой*. — М.: ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2009, 207 с.

Поступила: 29.10.2014

Принята к публикации: 25.03.2015

**В.В. Великая^{1,2}, Л.И. Мусабаева^{1,2}, А.Н. Алейник², О.В. Грибова^{1,2},
Ж.А. Старцева^{1,2}, К.А. Симонов^{1,2}, В.А. Лисин^{1,2}**

**ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПРИ МЕСТНЫХ
РЕЦИДИВАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕЙТРОННОЙ
И НЕЙТРОННО-ФОТОННОЙ ТЕРАПИИ**

**V.V. Velikaya^{1,2}, L.I. Musabaeva^{1,2}, A.N. Aleinik², O.V. Gribova^{1,2},
Zh.A. Startseva^{1,2}, K.A. Simonov^{1,2}, V.A. Lisin^{1,2}**

**Use of Ozone Therapy in Patients with Recurrent Breast Cancer after
Neutron and Neutron-Photon Therapy**

РЕФЕРАТ

Цель: Представить случаи применения разработанного способа озонотерапии у больных с лучевыми повреждениями нормальных тканей после проведенной нейтронной и нейтронно-фотонной терапии.

Материал и методы: Под наблюдением находилось 4 пациентки с лучевыми язвами кожи после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии в области местного рецидива рака молочной железы (РМЖ). Совместно с кафедрой прикладной физики ФТИ ТПУ для лечения лучевых повреждений после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии был разработан способ озонотерапии (патент РФ № 2521371 от 30.04.14), который был использован для лечения этих больных.

Результаты: Переносимость озонотерапии у всех больных с лучевыми повреждениями кожи была удовлетворительной. В трех случаях после озонотерапии отмечалось уменьшение гнойного налета, уплощение краев язвенного дефекта, появление грануляций, восстановление чувствительности здоровой ткани. В четвертом случае после применения озонотерапии отмечалось полное заживление язвенного дефекта.

Выводы: Таким образом, разработанный способ лечения с применением озоновых технологий у больных с лучевыми язвами кожи на полях облучения после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии показал выраженный положительный эффект.

Ключевые слова: рецидив рака молочной железы, нейтронная терапия, лучевые реакции и повреждения, озонотерапия

ABSTRACT

Purpose: To present cases of use of developed method of ozone therapy in patients with radiation injury of normal tissues after neutron and neutron-photon therapy.

Material and methods: Four patients with radiation-induced damage to the skin after neutron and neutron-photon radiation therapy delivered to the area of breast cancer local recurrence were examined. The method of ozone therapy (RF patent number 2,521,371 on 04/30/14). for the treatment of radiation damage after neutron and neutron-photon radiation was developed together with the Department of Applied Physics of Tomsk Polytechnic University.

Results: Ozone therapy was well tolerated in patients with radiation-induced skin injuries. In three cases ozone therapy resulted in decrease in purulent discharge, flattening of ulcer's edges, appearance of granulation tissue and restoration of healthy tissue's sensitivity. In the fourth case complete ulcer healing was observed.

Conclusion: The method of ozone therapy devised for the treatment of patients with radiation ulcer caused by neutron and neutron-photon therapy showed very positive effect.

Key words: breast cancer recurrence, neutron therapy, radiation-induced reactions and damages, ozone therapy

Введение

Озонотерапия является одним из перспективных методов, широко внедряемых в практическое здравоохранение. Полученные экспериментальные данные о механизмах воздействия озона явились основанием для его применения в лечении в терапии ранних или поздних осложнений, вызванных химиолучевым или комбинированным методом лечения. Озоно-кислородная газовая смесь при высоких (40–80 мкг/мл) концентрациях в ней озона эффективна при обработке сильно инфицированных, плохо заживающих ран, пролежней, гангрене, ожогах, грибковых поражениях

кожи и т.п., а также в качестве кровоостанавливающего средства. Низкие концентрации озона способствуют эпителизации и заживлению раны. У больных онкологическими заболеваниями озонотерапия улучшает переносимость химиотерапии и лучевой терапии, а за счёт активации иммунитета, по данным отдельных авторов, может уменьшаться вероятность метастазирования опухоли [1, 2].

В Томском НИИ онкологии за 30 лет научно-практической работы накоплен значительный опыт применения быстрых нейтронов с максимальной энергией 6,3 МэВ циклотрона U-120 в комплекс-

¹ Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра СО РАМН, Томск. E-mail: viktorina.v.v@inbox.ru

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

¹ Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia
E-mail: viktorina.v.v@inbox.ru

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

ном лечении больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций [3–5]. Дозиметрическое планирование нейтронной терапии для каждого пациента проводится с помощью компьютерной программы [6, 7], созданной на основе закономерностей распределения дозы нейтронов в тканезквивалентной среде и усовершенствованной модели «время—доза—фракционирование» (ВДФ) [8]. В результате было отмечено значительное снижение уровня острых лучевых поражений кожи на полях облучения у больных, получавших терапию быстрыми нейтронами.

На этапе освоения нейтронной терапии для предупреждения и купирования острых лучевых реакций были разработаны эффективные способы лечения в сочетании с излучением лазера на парах меди. При его использовании в 3 раза быстрее наблюдалось купирование влажного эпидермита на коже после воздействия нейтронной терапии на данный участок поля облучения [9, 10]. Однако этот метод имел гораздо меньший эффект в лечении лучевых язв кожи в области послеоперационного рубца у больных раком молочной железы (РМЖ) после нейтронной или нейтронно-фотонной терапии, что послужило основанием для разработки новых способов лечения с помощью озонотерапии.

Совместно с кафедрой прикладной физики ФТИ ТПУ для лечения лучевых повреждений нормальных тканей у больных после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии был разработан способ озонотерапии.

Материал и методы

По разработанному способу [11] пролечено 4 пациентки с лучевыми язвами кожи в области местного рецидива РМЖ после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии. Причинами появления лучевых язв кожи у данных больных явились: большая площадь облучения быстрыми нейтронами послеоперационного рубца с выявленным рецидивом, который был подтвержден морфологическим исследованием, а также большой вклад быстрых нейтронов (свыше 50 %) в суммарную очаговую дозу: СОД 54–60 изоГр. Кроме того, неблагоприятным фактором у отдельных больных явились измененные ткани кожных покровов передней грудной стенки после проведенного ранее лечения (радикальной мастэктомии или предоперационного курса лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 40 Гр) [12].

Специфическое лечение новым предложенным методом включало: озонирование 100 мл дистиллированной воды в течение 5 мин, при этом концентрация озона составляла 5–10 мг/л, и озонирование 100 мл подсолнечного масла. Далее осуществлялось

промывание раны озонированной водой, с последующей обработкой язвенного дефекта кожи в условиях вакуумного контейнера в течение 10–15 мин газобразным озоном для очищения от бактериального гнояного содержимого язвы. Концентрация озона — 10 мг/л. На кожу полей облучения, имеющую раневую поверхность, накладывался компресс, пропитанный озонированной водой. Процедуры проводились 3–5 раз в неделю. Одновременно в домашних условиях применялись аппликации озонированного подсолнечного масла 1–2 раза в день в течение одного месяца. Длительность одного курса озонотерапии составляла 10–15 сут с последующим перерывом — 5–7 сут, чтобы дать возможность увеличить регенерацию ткани. Всего больным назначалось 2–3 курса озонотерапии.

Результаты

Переносимость озонотерапии у всех больных с лучевыми повреждениями кожи была удовлетворительной. При наличии у больных лучевых язв кожи в области передней грудной стенки размерами более 3 см процесс их лечения после проведения нейтронной или нейтронно-фотонной терапии проходил более длительно. У большинства пациенток после озонотерапии отмечалось уменьшение гнояного налета, уплощение краев язвенного дефекта, появление грануляций, восстановление чувствительности здоровой ткани. В одном случае отмечалась полная регенерация ткани и заживление язвенного дефекта.

Приводим *клинический пример* успешного применения озонотерапии у больной с лучевой язвой кожи.

Больная Б., 69 лет. Диагноз: Рак левой молочной железы $T_2N_1M_0$, состояние после комбинированного лечения в 1986 г. (радикальной мастэктомии и 2 курсов полихимиотерапии по схеме CMF). Гистологическое заключение — инфильтративно-дольковый рак. В июле 2010 г. верифицирован местный рецидив РМЖ язвенной формы. Объективно: на передней грудной стенке в области послеоперационного рубца имеется язвенный дефект более 4 см в диаметре, с гнояным налетом (рис. 1). После дополнительного обследования и исключения патологии со стороны других органов и систем пациентке была проведена на область местного рецидива РМЖ нейтронно-фотонная терапия с СОД 54 изоГр и была назначена озонотерапия по описанной методике (15 сеансов).

В результате отмечен положительный эффект, который заключался в уменьшении рецидивной опухоли и гнояного налета, в уплощении краев язвенного дефекта (рис. 2).

Через 7 дней проведен второй курс озонотерапии по описанной методике (10 сеансов).



Рис. 1. Больная Б., 69 лет. Диагноз: Рак левой молочной железы $T_2N_1M_0$. Состояние после комбинированного лечения в 1986 г. Местный рецидив РМЖ язвенной формы до 4 см в диаметре, с гнойным налетом (июль 2010 г.)



Рис. 2. Больная Б. Состояние после нейтронно-фотонной терапии, СОД 53,5 изоГр и 15 сеансов озонотерапии. Выраженный положительный эффект: уменьшение рецидивной опухоли, гнойного налета, уплощение краев раны



Рис. 3. Больная Б. через 1 год после нейтронно-фотонной терапии и озонотерапии. Язвенный дефект зарубцевался, данных за рецидив нет

При контрольных осмотрах через 3 и 6 мес отмечалась умеренная регрессия местного рецидива РМЖ, подтвержденная УЗИ. При контрольном осмотре (через 1 год после лучевой терапии и озонотерапии) язвенный дефект зарубцевался полностью, отмечался умеренный фиброз мягких тканей. По УЗИ — данных за рецидив нет (рис. 3). Состояние больной удовлетворительное. Жалоб не предъявляет.

Выводы

Лечение лучевых язв — сложный процесс, длительный, и он не всегда является эффективным. Однако применение озонотерапии дает возможность улучшить состояние поврежденных тканей. Приводимые клинические случаи показали успешное применение озонотерапии у больных с лучевыми язвами кожи в области местного рецидива РМЖ. Получен патент РФ на способ лечения лучевых повреждений кожи III—IV степени на полях облучения после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии у больных местными рецидивами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алясова А.В., Контрицкова К.Н., Шахов Б.Е. Озонотехнологии в лечении злокачественных опухолей. — Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2006, 204 с.
2. Титова В.А., Шпилова А.Н., Крейнина Ю.М. и соавт. Системная и локальная озонотерапия в профилактике осложнений, вызванных многокомпонентным лечением злокачественных опухолей. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2007, **52**, № 4, С. 47–52.
3. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Жогина Ж.А., Великая В.В. Нейтронная и нейтронно-фотонная терапия в лечении местно-распространенных форм рака молочной железы и местных рецидивов. // Практическая медицина, 2009, № 4 (36), С. 45–46.
4. Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А. Нейтронно-фотонная терапия в комбинированном и лучевом лечении больных с прогностически неблагоприятным раком щитовидной железы. // Мед. физика, 2009, № 2, С. 41–46.
5. Тузиков С.А., Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А. Случай одномоментной пластики молочной железы после предоперационного курса нейтронной терапии у больной раком молочной железы. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2002, **47**, № 3, С. 45–47.
6. Лисин В.А. Дозиметрическое компьютерное планирование терапии злокачественных опухолей пучком быстрых нейтронов циклотрона У-120. // Мед. радиология, 1991, **36**, № 1, С. 26–28.

7. *Лисин В.А.* Дозиметрическое планирование гамма — нейтронной терапии злокачественных опухолей с использованием циклотрона У — 120. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1994, **39**, № 5, С. 53—57.
8. *Лисин В.А.* Метод расчета распределения поглощенной дозы пучка быстрых нейтронов циклотрона У-120 в биологической ткани. // Медицинская радиология, 1990, **35**, № 1, С. 45—47.
9. *Зырянов Б.Н., Евтушенко В.А., Кицманюк З.Д.* Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии. — Томск: СТУ, 1998, 336 с.
10. Способ лечения лучевого эпидерматита. Авт. свид. № 1768181, 1992, *Б.Н. Зырянов, Л.И. Мусабаева, И.Ф. Удалый*.
11. Патент РФ № 2521371 от 30.04.14. Способ лечения лучевых повреждений кожи III—IV степени на полях облучения после нейтронной терапии у больных местными рецидивами рака молочной железы. *В.В. Великая, Л.И. Мусабаева, А.Н. Алейник, К.А. Симонов, Ж.А. Старцева*.
12. *Мусабаева Л.И., Великая В.В., Жогина Ж.А., Величко С.А.* Риск лучевых повреждений нормальных тканей при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии местных рецидивов рака молочной железы. // Вестник Российской военно-медицинской академии, 2008, №3 (23), Приложение 1, С. 182.

Поступила: 29.12.2015

Принята к публикации: 25.03.2015

**В.С. Калистратова, И.К. Беляев, Е.С. Жорова, И.М. Парфёнова,
Г.С. Тищенко**

**ПРОФИЛАКТИКА РАДИАЦИОННОГО И ХИМИЧЕСКОГО
КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРИ ПОМОЩИ ВИТАМИНА А И ЕГО
ПРЕДШЕСТВЕННИКА БЕТА-КАРОТИНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

**V.S. Kalistratova, I.K. Belyaev, E.S. Zhorova, I.M. Parfenova,
G.S. Tischenko**

**Prophylaxis of Radiation and Chemical Carcinogenesis Using Vitamin A
and Its Precursor Beta-Carotene (Experimental and Clinical Studies)**

РЕФЕРАТ

Цель: Обобщить собственные и литературные данные по антиканцерогенному действию каротиноидов, полученные в эксперименте на лабораторных животных и клинических исследованиях.

Содержание: Механизм противоопухолевого действия витамина А и бета-каротина, профилактика и терапия химического и радиационного канцерогенеза, отдаленных последствий при внешнем общем облучении и при инкорпорации радионуклидов ^{137}Cs , НТО, ^{131}I , ^{238}Pu , ^{90}Sr .

Выводы: Обнаруженные в эксперименте и клинике положительные противоопухолевые эффекты при применении каротиноидов в случае химического и радиационного канцерогенеза (увеличение продолжительности жизни, латентного периода и частоты возникновения некоторых видов опухолей) требуют проведения дополнительных исследований.

Ключевые слова: канцерогенез, терапия, радионуклиды, химический фактор, лабораторные животные, экспериментальные исследования, клинические исследования, ретинол, бета-каротин

ABSTRACT

Objective: To summarize our own and literature data on the anti-cancer effect of carotenoids obtained in experiments on laboratory animals and clinical studies.

Content: The mechanism of the antitumor effect of vitamin A and beta-carotene, prevention and treatment of chemical and radiation carcinogenesis, long-term consequences for external whole-body irradiation and incorporation of radionuclides (^{137}Cs , НТО, ^{131}I , ^{238}Pu , ^{90}Sr).

Conclusions: It was found that experimental and clinical positive antitumor effects when used carotenoids in the case of chemical and radiation carcinogenesis (increased life expectancy, the latent period and the incidence of some types of tumors) require additional research.

Key words: carcinogenesis, prevention, radiation, chemical factor, laboratory animals, experimental studies, clinical studies, retinol, beta-carotene

Введение

В последние годы внимание всё больше привлекают проблемы влияния модифицирующих факторов на канцерогенез, в том числе, лучевой. Решение этих вопросов является весьма важным для понимания механизма развития опухолей, их патогенеза, с одной стороны, профилактики и терапии с другой.

В связи с тем, что развитие злокачественных новообразований является наиболее серьёзным из отдаленных последствий радиационных и химических поражений, первоочередной задачей при разработке вопросов профилактики отдаленных последствий должен быть выбор средств эффективного предупреждения (снижения рисков) онкологических заболеваний. Для длительной профилактики отдаленных последствий наиболее приемлемы методы неспецифической защиты организма. Усилия должны быть сосредоточены на применении средств, во-первых,

способствующих уменьшению дозовых нагрузок на организм в условиях хронического поступления радионуклидов и химических агентов, во-вторых, на средствах, повышающих резистентность организма. К таким средствам могут быть отнесены естественные компоненты пищевого рациона и пищевые добавки, которые безвредны и пригодны к длительному применению в составе рациона (витамины и провитамины, микроэлементы, растительные волокна, в том числе пектины, и др.), а также их комбинации.

Многочисленные экспериментальные данные, эпидемиологические и клинические исследования показали, что витамины А, Е, С и их синтетические производные способны ингибировать рак [1–11]. Однако в эксперименте на животных было показано, что длительное применение витаминов А или Е помимо положительного эффекта вызывает отрицательный эффект, а именно увеличение кумулятивной частоты и спектра радиационно индуцированных

опухолей [3, 12]. Наиболее перспективным является применение с целью профилактики отдаленных последствий мало или вообще нетоксичного предшественника витамина А — бета-каротина (БК). Каротин ($C_{40}H_{36}$) обладает радиопротекторным, антиканцерогенным, антиоксидантным действием [2, 8, 13–17].

Механизм противоопухолевого действия каротиноидов

В природе идентифицировано свыше 600 каротиноидов (полинасыщенных углеводов терпенового ряда), из которых около 50 обладают биологической активностью витамина А. Уникальной физико-химической особенностью каротиноидов является наличие сопряженных ненасыщенных связей, которые определяют их хорошие электроакцепторные и электронодонорные свойства. Бета-каротин пищи — основной источник витамина А — ретинол, в который он превращается в ткани слизистой оболочки тонкого кишечника человека и животных. Часть каротиноидов, в том числе и бета-каротин, поступает непосредственно в кровь. Характер обмена и распределения каротиноидов в тканях во многом определяется видовыми особенностями организма [18–20].

В механизме действия каротиноидов заложено многообразие их функций в живой природе:

- они способны поглощать свет и улавливать свободные радикалы, защищая организм от радиационных, УФ и свободнорадикальных повреждений;
- в составе природной антиоксидантной защитной системы они предохраняют биомембраны от оксидативного стресса;
- обладают пигментирующей способностью;
- проявляют А-витаминные свойства;
- участвуют в регуляции ферментативной активности клеток и их детоксикации;
- активируют и регулируют экспрессию генов коннексина-43, являющегося интегральным компонентом межклеточного взаимодействия, предотвращая неопластическую трансформацию клеток [21].

Каротиноиды выполняют роль антиоксидантов, перехватывают синглетный кислород и, вероятно, другие формы кислорода и продукты его неполного восстановления: O_2 , OH , H_2O_2 . Эти факторы участвуют в механизмах как радиационного, так и спонтанного канцерогенеза. Способность каротиноидов нейтрализовывать синглетный кислород в модельной системе понижается в ряду: ликопин, альфа-каротин, астаксантин, кантаксантин, гамма-каротин, бета-каротин, зеаксантин, лютеин. Однако в организме подобное соотношение антирадикальных свойств каротиноидов может быть иным. Это может быть связано с различиями в фармакокинетике и метаболизме этих

соединений. Бета-каротин и другие каротиноиды задерживают начало или предупреждают развитие опухолевого заболевания, вызванного у экспериментальных животных различными канцерогенами, повреждающими ДНК [13].

Значительное внимание уделено процессу окислительной деструкции ДНК в спонтанном и радиационном повреждении [22]. Предполагается, что различные факторы, ингибирующие этот процесс, должны защищать организм как от спонтанного, так и от радиационного канцерогенеза. Каротиноиды — класс веществ, которые обладают такими свойствами. Имеются данные о защитном эффекте бета-каротина при экспериментальном канцерогенезе, вызванном N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидином (МННГ), молекулярный механизм канцерогенного действия которого связан, в первую очередь, с метилированием пуриновых оснований ДНК (Okuzumi J., 1992. цит. по [14]). Таким образом, механизм защитного эффекта бета-каротина в данном случае может быть связан со стимуляцией другой защитной системы организма — иммунной. Известно, что каротиноиды стимулируют функции натуральных киллеров — цитоклинических Т-лимфоцитов и макрофагов. А эти иммунокомпетентные клетки и продуцируемые ими иммуномедиаторы определяют эффективность иммунобиологического надзора.

Бета-каротин обладает антимутагенными свойствами и влияет на иммунную реактивность организма [23, 24].

Важным компонентом в антиканцерогенном действии каротиноидов является их способность снижать число хромосомных мутаций, вызванных целым рядом мутагенов. Однако неясно, в какой степени эти эффекты опосредуют антиканцерогенные свойства каротиноидов. В то же время, нельзя не учитывать, что ряд каротиноидов обладает опосредованным действием, а именно через продукт своего метаболизма — витамина А, важной функцией которого является контроль процессов пролиферации и дифференцировки тканей, осуществляемый, по видимому, путём экспрессии соответствующих генов. Поэтому в изучении механизма действия каротиноидов важное место занимает изучение фармакокинетики и метаболизма этих веществ.

В настоящее время известно, что в клетках ряда опухолей человека и животных находятся белковые рецепторы, способные связывать витамин А, бета-каротин и ретиноиды, чем, возможно, и обусловлено антибластическое действие витамина А и ретиноидов. Такой же эффект может зависеть от влияния витамина А на метаболизм углеводов и на содержание в клеточных мембранах глюкозаминогликанов и протеогликанов, оказывающих влияние на адгезивные свойства эпителия клеток. Избыток витамина А в ор-

ганизме способствует усиленному выбросу гидролитических лизосомальных ферментов, оказывающих лабилизирующее действие на клеточные мембраны. Возможно, что антибластические свойства витамина А обусловлены его действием в качестве антагониста промоторов опухолевого роста и развития [16].

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что ретиноиды могут оказывать значительное действие на рост и дифференциацию различных нормальных и раковых клеток *in vivo* и в культуре. Эти соединения могут подавлять канцерогенез и угнетать рост некоторых опухолей [25]. Опухолевые промоторы непосредственно или опосредованно могут взаимодействовать с ретиноидами. Нормальные клетки при дефиците ретиноидов начинают дифференцироваться или погибать, такие клетки обладают новым фенотипом. Однако точный механизм действия ретиноидов неизвестен. Большая часть доказательств свидетельствует в пользу изменений генной экспрессии. Ретиноиды действуют на структуру и функцию клеточных мембран, а также вызывают стабилизацию мембран лимфоцитов.

Изучали регрессию лимфосаркомы Плиса у крыс в условиях гиповитаминоза А [26]. Крысы содержались на искусственном рационе, исключающей витамин А. Крысы I группы (биоконтроль) 1 раз в неделю дополнительно получали перорально с 0,2 мл подсолнечного масла по 500 мкг ретинилацетата. Крысы II группы ретинилацетата не получали. Крысы III группы получали перорально через сутки с 0,2 мл подсолнечного масла по 200 мкг метилового эфира ретиноевой кислоты. Через 2 мес половине крыс каждой группы стандартным методом перевели подкожно лимфосаркому Плисса. Регрессия лимфосаркомы у крыс отчетливо коррелирует с низким содержанием ретинола в сыворотке крови и в печени. Медленный рост опухоли у крыс III группы объясняется высоким содержанием у этих животных в сыворотке крови ретинола. Регрессия лимфосаркомы у крыс II и III групп связана с тем, что её клетки проявляют высокую чувствительность к дефициту в организме ретинола.

Использовали ретиноевую кислоту для лечения меланомы у мышей. Ретиноевую кислоту наносили мышам ежедневно в течение 28 сут после прививки меланомы и количественно оценивали рост опухолей по поглощению ¹⁴C-тиоурацина, включение которого происходит пропорционально увеличению массы опухоли. Отмечено заметное снижение опухолевого роста при наиболее высокой из применявшихся концентраций (0,1 %). Авторы считают, что локально нанесенная ретиноевая кислота способна ингибировать рост меланомы-591 *in vivo* [23].

Эпидемиологические данные о соотношении уровня содержания витамина А и бета-каротина в рационе человека и риском развития опухолей не-

однозначны. В большинстве исследований показано наличие обратной связи между потреблением бета-каротина и частотой рака лёгкого в целом или его отдельных видов. В других работах было найдено, что сумма всего витамина А и его предшественников в диете ассоциирует с более низким уровнем рака лёгкого, мочевого пузыря, полости рта, гортани, шейки матки, но не рака толстой кишки, пищевода и желудка (цит. по [4]).

В обзорах [13, 14, 23] рассматривается витамин А и его синтетические производные как стимуляторы противоопухолевого иммунитета. Точкой приложения ретиноидов является система Т-хелперов. Т-хелперы находятся под контролем супрессоров. Витамин А тормозит генерацию антигеноспецифических супрессоров, которые приводят к ослаблению контроля за пролиферацией хелперов. У добровольцев приём витамина А приводил к увеличению количества Т-лимфоцитов. Ретиноиды наиболее активны там, где опухоль обладает выраженной иммунностью.

Villani C. et al. [27] указывают, что витамин А и ретиноиды влияют на дифференциацию и пролиферацию опухолевых клеток, угнетая фенотипическую экспрессию злокачественных новообразований, вызванных химическими веществами, облучением и вирусами. Ретиноиды могут служить эффективными противоопухолевыми профилактическими и лечебными препаратами. Витамин А играет важную роль в изменении реакции организма хозяина на опухоль.

Для предупреждения меланомы шейки матки I и II степени после оперативного лечения Meyskens с соавт. (цит. по [1]) применяли в качестве адьювантов у 33 больных вакцину БЦЖ и у 42 больных ту же вакцину в сочетании с витамином А (100 000 Е/сут). В последнем случае эффект более благоприятен. С лечебной целью на 105 онкологических больных с опухолями эпителиального происхождения испытана ретиноевая кислота (по 3 мг/кг). При плоскоклеточном раке благоприятный эффект наблюдали в 25 %, а при лечении злокачественной меланомы — в 17 % случаев.

Namura A., Stemmerman E. (цит. по [1]) исследовали содержание витамина А, бета-каротина и витамина Е в сыворотке крови больных и оценивали риск возникновения раков. В 1971–1975 гг. на Гавайских островах у 6800 лиц отбирали сыворотку крови. Впоследствии у них было обнаружено возникновение рака в следующих локализациях: толстой кишки — 1 случай, лёгкого — 74, желудка — 70, прямой кишки — 32 и мочевого пузыря — 27. В сыворотке крови больных и 302 контрольных лиц определяли концентрации бета-каротина, витамина А и Е. Между возникновением рака и содержанием витаминов А и Е связи не обнаружено. Обнаружена связь между концентрацией бета-каротина и раком лёгкого. Низкая

концентрация бета-каротина в сыворотке свидетельствует о повышенном риске рака лёгкого.

Bichler et al. (цит. по [1]) исследовали зависимость содержания ретинола и ретинолсвязывающего белка в сыворотке крови онкологических больных. У 20 больных с раковой опухолью гортани, полости рта и глотки и 20 здоровых лиц того же возраста изучали содержание в сыворотке ретинола и ретинолсвязывающего белка. Обнаружено, что содержание ретинола и ретинолсвязывающего белка в сыворотке больных значительно меньше, чем у здоровых. Возможно, что постоянное присутствие в опухолевой ткани клеточных белков, которые связывают ретиноевую кислоту, лежит в основе использования ретиноевой кислоты и её синтетических аналогов для лечения отдельных форм опухолей. Предполагается, что снижение содержания ретинола в сыворотке может рассматриваться как фактор, способствующий возникновению опухолей.

Низкий уровень каротиноидов в пище и в сыворотке крови человека — показатель риска рака и других заболеваний [13].

В литературе имеются указания об использовании ретиноидов для профилактики и лечения рака молочной железы (РМЖ). Отмечена положительная корреляция между уровнем ретиноидов в пище и крови пациентов и степенью риска возникновения РМЖ, а также между уровнем ретиноидов в крови и тяжестью течения заболевания. Показано, что применение витамина А в сочетании с химиотерапией и рентгеновским облучением повышает эффективность лечения онкологических больных [23].

Таким образом, анализ приведенных данных показывает, что в механизмах противоопухолевого действия каротиноидов большая роль принадлежит их антиоксидантному действию, в том числе захвату синглетного и других форм кислорода [13], а также процессу окислительной деструкции ДНК [22], метилированию пуриновых оснований ДНК [24], стимуляции иммунной системы [13, 14, 22–24], антимутагенным свойством каротиноидов [23, 24].

В экспериментах на мышах и крысах, а также на перевивных опухолях и в клинических исследованиях [23] показано антипромоторное действие ретиноидов в зависимости от величины дозы и тяжести течения заболевания. Клиническими исследованиями показано, что наиболее чувствительными к действию витамина А и бета-каротина являются опухоли эпителиального происхождения.

Литературные данные свидетельствуют о том, что бета-каротин и ретиноиды способны в определенных случаях предупреждать возникновение некоторых опухолей, индуцированных физическими факторами (ионизирующее, ультрафиолетовое излучение), а также химическими канцерогенами.

Эффективность витамина А и бета-каротина при химическом канцерогенезе

Исследовано влияние витамина А и гормонов на гормоночувствительность РМЖ, индуцированного ДМБА, у крыс [18]. ДМБА вводили крысам по 2 мг 3 раза с недельными интервалами. Опухоли развивались у 100 % животных через 1–4 месяца после окончания введения канцерогена. I группа крыс получала витамин А по 3,5 мг в 0,1 мл растительного масла *per os* ежедневно. II группа получала витамин А и гормоны (0,1 ед. инсулина, 280 мкг преднизолонa, 200 мкг 17-х-оксипрогестерона и 30 мг тестостерона) 1 раз в сутки. III группа получала только гормоны, IV — контроль. Кормление крыс витамином А и введение им гормонов начинали при пальпаторном обнаружении у них РМЖ (1 см в диаметре) и продолжали вплоть до гибели животных (6,5 мес). Авторы считают, что коррекция гормонального статуса крыс и гипervитаминоз А оказывают терапевтический эффект, о чём свидетельствует увеличение продолжительности жизни крыс с опухолями и снижение скорости роста опухолей. Гипervитаминоз А обладает независимым от гормонов противоопухолевым эффектом.

Проведено исследование по влиянию комплекса жирорастворимых витаминов на развитие опухолей, индуцированных бензапиреном. Крысам-самкам трёхкратно подкожно вводили 3,4-бензапирен или 20-метилхолантрен в дозе 3 мг на животное с интервалом 1 мес. Комплекс жирорастворимых витаминов представлен каротиноидами, токоферолами и эссенциальными жирными кислотами в соотношении 1:8, 8:30. Его вводили ежедневно перорально в объёме 0,07 мл на 100 г массы животного в виде 5, 10 и 20 %-ного раствора, спустя месяц после последней инъекции канцерогена [24]. Установлено, что комплекс липовитаминов вызывал статистически достоверное торможение роста саркомы, индуцированной бензапиреном. Введение липовитаминов приводит к деструкции опухолевой ткани, уменьшению опухоли и усиливает процесс дифференцировки клеток, что свидетельствует о прямом действии этого комплекса на опухолевые клетки. Следует также учитывать возможное действие липовитаминов на нормализацию функции мембран, что приводит к снятию иммунодепрессии, возникающей в результате развития опухоли.

Исследовали влияние ретинилацетата на развитие у крыс РМЖ [30]. РМЖ индуцировали у крыс однократным введением в желудок ДМБА. Крысам I и II групп вводили по 20 мг ДМБА и III — по 15 мг. Животных через 17 сут после введения ДМБА переводили на диету с добавлением 328 мг ретинилацетата. Через 279 сут животные были забиты. Результаты всех опытов показали, что ретинилацетат подавлял частоту возникновения РМЖ.

В работе [16] впервые изучено влияние витаминов Е, С, бета-каротина и селена при их отдельном и комбинированном применении в случае опухолей молочной железы, индуцированных метил-нитро-мочевинной, печени и пищевода, индуцированных нитрозодиаэтиламино, пищевода, индуцированных метил-бензилнитрозамином, подкожных сарком, индуцированных 7,12-диметилбензантраценом. В экспериментах установлено, что исследуемые вещества обладают антипромоторной активностью и их антибластомогенное действие не связано с этиологическим фактором, но в значительной степени зависит от гистогенеза и органной локализации новообразований. Впервые выявлено, что одновременное применение витаминов Е, С, бета-каротина и селена расширяет спектр их химиофилактической активности. Показано, что синергическое взаимодействие микронутриентов, позволяющее в два раза снизить дозу каждого вещества при комбинированном применении, уменьшает риск возникновения побочных и токсических эффектов при их длительном профилактическом использовании. Антиканцерогенная активность исследуемых веществ проявляется в снижении частоты, множественности и темпов роста новообразований, удлинении латентного периода их развития, замедлении малигнизации неопластических изменений. Показано, что ингибирующее влияние исследуемых микронутриентов более выражено в отношении опухолей эпителиального происхождения. При этом бета-каротин более эффективен на моделях плоскоклеточного рака пищевода и аденокарцином молочной железы, а селенит натрия проявляет максимальную активность в отношении неопластической трансформации в ткани печени. Комплексное применение микронутриентов расширяет спектр и повышает эффективность их химио-профилактического действия, в том числе повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и макрофагов как в физиологических условиях, так и в условиях вторичного иммунодефицитного состояния.

Исходя из имеющихся экспериментальных и клинических данных об ингибирующем влиянии бета-каротина на предраковые изменения в слизистой оболочке желудка, было изучено влияние каротин-токоферолового комплекса (КТК) на развитие рака желудка у обезьян *Macaca fascicularis* [14]. Предпосылкой также послужил и тот факт, что индуцированные химическими гастротропными канцерогенами злокачественные опухоли желудка у обезьян по своим анатомическим особенностям, клиническому течению и морфологии идентичны таким же опухолям, встречающимся у людей, вследствие чего они могут быть использованы в качестве экспериментальной модели.

Обезьяны были разделены на три группы:

1 группа — контроль (8 обезьян) содержалась на стандартной диете.

2 группа — (11 обезьян) получала только гастротропный канцероген ЭННГ (этил-нитро-нитрозога-недин) в виде 2 %-ой суспензии в подсолнечном масле в дозе 50 мг/кг 2 раза в неделю.

3 группа — (13 обезьян) получала каротин-токофероловый комплекс в дозе 10 мг/кг в пересчете на бета-каротин (3,5 мл на животное), который вводили ежедневно перорально. Через месяц после начала введения КТК животным вводили канцероген.

Наблюдение за животными проводили в течение двух лет.

Показано, что выживаемость в группе животных, получавших КТК вместе с канцерогеном, выше, чем у животных, получавших только канцероген. Количество опухолей, обнаруженных при фиброгастроскопии, также снижалось в группе животных, получавших КТК. Наиболее ярко защитный эффект каротиноидного комплекса проявлялся при исследовании такого показателя, как средний латентный период (от начала дачи канцерогена до появления опухоли). В этом случае КТК практически в 2 раза увеличивал этот период.

Основной причиной гибели обезьян были опухоли желудка, гистологически определяемые как аденокарциномы. Уровень опухолевых маркеров определяли в сыворотке венозной крови (рис. 1).

Содержание раково-эмбрионального антигена (РЭА), а он является специфичным для опухолей пищеварительного тракта и в случаях с аденокарциномой коррелирует со стадией опухоли, существенно повышаясь с 9–12 месяца от начала эксперимента в обеих группах животных, получавших канцероген. КТК вызывал снижение уровня опухолевого маркера на 40–60 %, что свидетельствует о торможении опухолевого процесса.

Радиопротекторная и антиканцерогенная эффективность витамина А и бета-каротина в случае общего внешнего облучения

В проблеме «Витамины и радиация» можно выделить несколько аспектов. Один из них — влияние различной обеспеченности организма, и, в частности, их дефицита на устойчивость организма к радиации. Другой — влияние радиации на витаминную обеспеченность организма. Особый интерес представляет третий аспект — использование витаминов в качестве факторов, повышающих радиорезистентность и способствующих более эффективной репарации вызванных радиацией нарушений, особенно в отдаленные сроки после воздействия.

Ряд витаминов эффективно используется для профилактики и лечения лучевых поражений в дозах,

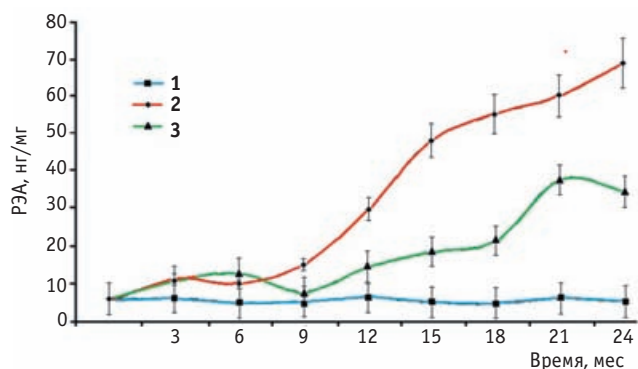


Рис. 1. Влияние КТК на содержание опухолевых маркеров при канцерогенезе, индуцированном ЭННГ [14]
 1 — контроль; 2 — ЭННГ; 3 — ЭННГ + КТК
 КТК каротин — токофероловый комплекс.
 ЭННГ — этилнитронитрозоганедин.
 РЭА — раково-эмбриональный антиген.
 На оси абсцисс — время наблюдения, мес.
 На оси ординат — РЭА, нг/мл

превышающих физиологическую потребность в 10–100 раз и заведомо превосходящих те их количества, которые необходимы для восполнения возникающего при облучении дефицита. Основанием для такого фармакологического применения является наличие у некоторых витаминов ценных физико-химических особенностей, придающих им радиопротекторные свойства. Сюда относится способность ряда витаминов (токоферол, каротин, аскорбиновая кислота, биофлавоноиды, витамины, содержащие серу — тиамин, коферментные производные пантотеновой кислоты, биотин) вступать во взаимодействие со свободнорадикальными формами кислорода и активными продуктами радиолитиза, инактивируя их [16, 21, 26, 28, 29].

В работе В.К. Лемберг с соавт. [4] представлены результаты экспериментов на мышах линии СВА, которые показали, что содержание животных на рационе, обогащенном бета-каротином (1 мг/день/мышь) оказывает умеренное, но отчетливое влияние на их радиорезистентность. Выживаемость мышей, находящихся в течение 30 сут на лечебно-профилактическом или лечебном рационе при облучении в дозе до 9,5 Гр, была увеличена с 30 до 70 и 65 % соответственно. При облучении в дозе 9,7 Гр увеличение выживаемости с 25 до 65 % отмечено только при лечебном применении бета-каротина. При облучении в дозе 9,9 Гр добавка к рациону бета-каротина не оказала эффекта на выживаемость облученных животных, но средняя продолжительность жизни погибших мышей, получавших бета-каротин, была достоверно больше, чем у животных на стандартном рационе.

Обнаружено снижение усвоения каротина у крыс, подвергнутых гамма-облучению в дозе 7 Гр [30, 31]. Авторы приводят также многочисленные литератур-

ные данные о разрушении ретинола в организме облученных животных.

При дефиците ретинола (витамина А), летальность облученных крыс и мышей возрастала [31, 32]. В условиях продолжительного облучения крыс (0,1 Р в день), лишенных ретинола, наблюдалась более ранняя и генерализованная метаплазия эпителия протоков слюнных желез, эпителия бронхов, щитовидной и поджелудочной желез, матки и других органов [33].

В работах [3, 34] экспериментально оценены антибластомогенные и геропротекторные свойства микробиологического бета-каротина при радиационном канцерогенезе, индуцированном однократным внешним гамма-облучением нелинейных белых крыс в возрасте 2,5–3,5 мес (3 Гр, 0,029 Гр/с, ИГУР, самки $n = 309$). Бета-каротин (каротинил; продуцент *Blakeslea trispora*) в рафинированном подсолнечном масле в объеме 0,1 мл в количестве 0,14 мг вводили животным подкожно за 19 и 4 ч до, через 4 и 24 ч после гамма-облучения, далее 1 раз в неделю в течение 6 месяцев. Первые крысы с опухолью молочной железы в биоконтроле и при подкожном введении масла выявлены на 310-е сутки; бета-каротин пролонгирует этот показатель до 403-х сут. Подкожное введение масляного раствора бета-каротина по указанной схеме не повлияло на интегральную частоту как спонтанных (39÷45 %), так и индуцированных внешним облучением (68÷74 %) новообразований РМЖ. Не выявлено влияния бета-каротина на среднюю продолжительность жизни облученных животных, которая составила 413÷430 сут.

Seifter E. et al. наблюдали снижение тяжести лучевой болезни и смертности у подвергнутых общему γ -облучению мышей СВА, получавших витамин А и бета-каротин [10]. Шестнадцатинедельных мышей подвергали общему γ -облучению ^{137}Cs в дозе 4,5–7,5 Гр. Сразу или через 2 и 6 сут после облучения мышей переводили на диету, содержащую повышенные количества витамина А и бета-каротина — 150 000 Ед витамина А или 90 мг бета-каротина на 1 кг корма в обычной диете. При переводе мышей сразу после облучения на диету с повышенным содержанием бета-каротина ЛД_{50/30} возрастала с 5,1 до 6,45 Гр. Кроме того, витамин А и бета-каротин увеличивали продолжительность жизни облученных мышей. Витамин А заметно предотвращал потерю массы тела, лимфопению и уменьшение тимуса у облученных мышей. При переводе мышей на диету с повышенным содержанием витамина А через 2 сут после облучения защитная эффективность витамина А почти не изменилась, но полностью снижалась при переводе мышей на эту диету через 6 сут после облучения.

Levenson S. et al. [35] подвергали крыс общему однократному γ -облучению ^{137}Cs в дозе 8,5 Гр. После облучения делали надраз кожи на спине.

Прооперированные крысы находились в течение 14 сут на диете с добавочным содержанием витамина А — 150 000 Ед/кг пищи. Показано, что облучение задерживает заживление раны и снижает прочность рубцевания пропорционально полученной дозе. Применение витамина А предотвращает указанные последствия облучения, а также ослабляет пострadiационную лейкопению, тромбоцитопению, инволюцию тимуса, потерю массы тела, снижение массы селезенки, увеличение надпочечников, изъязвление желудка. Положительное влияние витамина А на заживление проявляется при его использовании за 2–4 сут до облучения, перед операцией и в течение 2 сут после. Ускоряется васкуляризация тканей, восстановление, стимуляция иммунной системы. Авторы предлагают использовать витамин А в клинике при аварийных облучениях людей.

В клинических исследованиях [14] изучалась возможность использования бета-каротина (перорально по 30 мг/сут) при клиническом лечении больных раком толстой кишки (РТК). В результате выявлено некоторое снижение концентрации бета-каротина у больных РТК. В процессе дистанционного гамма-облучения, во время предоперационной подготовки, выявлено 2-кратное уменьшение содержания бета-каротина в сыворотке крови у пациентов, не получавших его. Это позволяет сделать вывод о форсированном использовании бета-каротина при радиационном воздействии, вероятно, для нейтрализации супероксидных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов.

Судя по данным проведенных клинических и экспериментальных исследований, авторы предлагают пересмотреть установившиеся представления о бета-каротине и других каротиноидах как веществах с провитаминной активностью и классифицировать их как лекарственные средства, обладающие иммуномодулирующими, антиоксидантными, антиканцерогенными свойствами; а также рекомендовать их для применения в клинике не только с целью иммунокоррекции при комбинированном лечении злокачественных новообразований, но и в терапии заболеваний, сопровождающихся проявлениями вторичного иммунодефицита, среди здоровых людей, по роду своей деятельности регулярно подвергающимся вредным воздействиям, и в группах онкологического риска.

Радиопротекторная и антиканцерогенная эффективность витамина А и бета-каротина при инкорпорации радионуклидов

Ряд исследователей рекомендует бета-каротин в качестве потенциального средства, уменьшающего риск возникновения радиационного и спонтанного

канцерогенеза, особенно в отдаленные сроки воздействия внутреннего и внешнего облучения, когда нужны лечебно-профилактические средства, способные компенсировать дефицит важнейших составляющих защитной системы организма [3, 4, 8, 11, 36–39].

Моделирование в экспериментах на животных позволило получить основные закономерности по вопросам некаузальной терапии при лучевых поражениях при помощи витамина А и его предшественника бета-каротина.

В опытах на белых нелинейных крысах массой 180–220 г изучено профилактическое действие бета-каротина с целью снижения риска отдаленных последствий при поступлении в организм ^{131}I , ^{137}Cs , ^{238}Pu , ^{90}Sr , НТО (окиси трития) т.е. радионуклидов с разным характером распределения в организме [3, 8, 36–38].

Радионуклиды вводили: ^{131}I — per os однократно в количестве 532 кБк/крыса; ^{137}Cs — per os с питьевой водой в течение двух месяцев в количестве 110 кБк/крыса в сутки; ^{238}Pu — интратрахеально в оптимально бластомогенном количестве, равном 92,5 кБк/кг, установленным в наших экспериментах; ^{90}Sr хлорид — внутривентриально по 11,1 кБк/г массы тела, НТО — внутривентриально крысам (схема введения и дозы представлены в соответствующем разделе).

В качестве добавки к рациону использовано два вида бета-каротина: микробиологический — мБК (каротинил; продуцент *Blakeslea trispora*) и синтетический (сБК) в форме пасты на оливковом масле с 10 %-ым содержанием бета-каротина, добавлением 5 %-ой пальмитиновой кислоты и антиоксидантов (бутилокси-толуол — 2,6-ди-третбутил-4-метил-фенол и 4,4-три-бис-6-третбутил-3-метил-фенил) из расчета 5,6 и 2,8 мг на 1 г бета-каротина. Микробиологический бета-каротин применяли в экспериментах с ^{137}Cs и ^{238}Pu ; синтетический — в опытах с ^{131}I . Бета-каротин вводили в течение 22–26 мес после введения нуклидов в рацион с творогом 3 раза в неделю по 0,1 мл масляного раствора мБК (100 ед) и 1 мг сБК на крысу соответственно. В опытах с каждым нуклидом использовано по 4 группы животных (по 50 крыс). Первой группе вводили радионуклид, второй — радионуклид и БК, третьей группе — БК, четвертая группа — интактная, биоконтроль.

Кроме того, с целью изучения роли возрастного фактора при проведении профилактики отдаленной патологии, вызванной радиоактивным йодом, были поставлены эксперименты на трех группах животных — 7, 30, 120-суточных крысах. Для каждой возрастной группы использована схема эксперимента, указанная выше. ^{131}I вводился в количествах, создающих одинаковую поглощенную дозу на щитовидную железу, равную 50 Гр. В экспериментах с ^{137}Cs изучали роль возрастного фактора при профилактике отда-

ленных последствий бета-каротином на двух группах 30-суточных и взрослых крыс в возрасте 5–6 месяцев, поглощенная доза на организм составила 0,5 Гр [36].

В динамике у крыс определяли массу тела, выживаемость, оценивали кумулятивную частоту и скорость развития опухолей молочных желез (1 раз в месяц методом пальпации), проводили вскрытие и гистологический анализ органов и тканей павших в ходе эксперимента и забитых в конце эксперимента животных. Окраску гистологических препаратов проводили гематоксилин-эозином.

Контрольные животные, получавшие радионуклид, находились на типовом полусинтетическом рационе, сбалансированном по содержанию нутриентов, и получали его в виде индивидуальных шариков; подопытные животные содержались на таком же рационе, но обогащенном бета-каротином.

Контроль содержания ^{137}Cs в организме животных осуществляли 2 раза в неделю путем прижизненного измерения всего животного при помощи сцинтилляционного γ -спектрометра СГС-2000 с многоканальным анализатором Nokia 5600 (Финляндия), а также путем измерения биопроб органов и тканей с помощью автоматического двухканального сцинтилляционного спектрометра Gamma-Trac фирмы Delta Medica (Нидерланды).

Оксид трития (НТО). Радиозащитный эффект бета-каротина при поражении крыс окисью трития изучали на 120 крысах-самках с массой 180–200 г. Оксид трития вводили однократно внутрибрюшинно с удельной активностью $3,7 \cdot 10^7$ Бк/г и $1,85 \cdot 10^7$ Бк/г. Бета-каротин животные получали с пищей по 0,1 мл (100 Ед) на крысу по схеме: за 19 и 4 ч до введения окиси трития, через 4 и 22 часа после введения окиси трития, в последующие сроки 2 раза в неделю.

Изучение лечебного эффекта бета-каротина проводили на 420 крысах-самках, массой 180–200 г. Оксид трития вводили однократно внутрибрюшинно с удельной активностью 1,11 и $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г. Бета-каротин вводили также, как и в первой серии опытов.

Профилактическое и лечебное действие витамина А изучали на крысах-самках массой 180–200 г. Оксид трития вводили однократно в количестве $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г. Витамин А крысы получали с пищей по

45.000 ИЕ ежедневно в течение 6 месяцев. У животных изучали клиническую картину поражения в ранние сроки, среднюю продолжительность жизни, частоту и скорость развития опухолей молочных желез. Исследовали показатели периферической крови (Нв, эритроциты, лейкоциты).

Показано, что бета-каротин не оказывает радиозащитного эффекта при введении количеств НТО, создающих высокие поглощенные дозы в организме. При воздействии окиси трития в количестве $3,7 \cdot 10^7$ Бк/г в опытной группе с бета-каротином пало за 30 сут 75 % животных, а при введении одной окиси трития — 80 %. Средняя продолжительность жизни павших животных составила 15,8 и 12,6 сут соответственно. Следует отметить, что при введении окиси трития в количестве $3,7 \cdot 10^7$ Бк/г к концу 30 сут кумулируется тканевая доза 12 Гр. Естественно, при такой высокой дозе радиозащитный эффект бета-каротина отсутствует.

Выявлена тенденция увеличения радиозащитного эффекта при воздействии окиси трития в меньшей кумулятивной дозе, равной 6 Гр (удельная активность $1,85 \cdot 10^7$ Бк/г) [34].

Анализ времени гибели животных в ранние сроки показал, что наибольшая смертность отмечается при введении окиси трития с удельной активностью $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г. За 30 сут она составила 44 %, средняя продолжительность жизни павших крыс была 17,4 сут (табл. 1). При введении окиси трития и витамина А пало за этот срок 12 % крыс, средняя продолжительность жизни была 29,3 сут. Следовательно, витамин А оказывает также как и бета-каротин радиозащитный эффект в ранние сроки после введения окиси трития. При введении окиси трития и витамина А гибель животных в ранние сроки была на 32 % меньше, чем при введении одной окиси трития. Средняя продолжительность жизни павших в ранние сроки животных была больше (на 12 сут) при введении окиси трития и витамина А, чем при введении одной окиси трития.

Представляло интерес оценить отдаленные результаты профилактического и лечебного действия бета-каротина и витамина А. Анализ отдаленных эффектов по частоте и скорости развития опухолей молочных желез показал, что первые 25 % опухолей у

Таблица 1

Гибель животных, частота опухолей молочных желез и средняя продолжительность жизни крыс при введении окиси трития и витамина А [34]

Группы животных	Количество крыс	Гибель животных за 30 сут		Сроки появления первых 25 % опухолей, сут	Суммарный выход опухолей, %	СПЖ, сут
		%	СПЖ, сут			
Оксид трития $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г	50	44	$17,4 \pm 1,2$	240	100,0	$252,9 \pm 11,8$
Оксид трития $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г + витамин А	50	12	$29,3 \pm 1,6$	290	85,0	$284,3 \pm 10,5$
Витамин А	50	0	0	425	32,8	$578,5 \pm 13,1$
Контроль	50	0	0	450	40,0	$585,2 \pm 14,7$

Таблица 2

Продолжительность жизни и частота опухолей молочных желез у крыс, пораженных окисью трития и леченных бета-каротином [34]

Условия эксперимента	Количество крыс	Сроки появления первых 25 % опухолей, сут	Суммарный выход опухолей, %	СПЖ, сут
Окись трития, $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г	50	240	100,0	$252,9 \pm 11,8$
Окись трития, $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г + бета-каротин	50	240	66,6	$277,5 \pm 12,1$
Окись трития, $1,11 \cdot 10^7$ Бк/г	50	330	84,6	$390,9 \pm 13,14$
Окись трития, $1,11 \cdot 10^7$ Бк/г + бета-каротин	50	330	50,0	$442,2 \pm 12,9$
Бета-каротин	50	420	33,3	$580,8 \pm 17,5$
Контроль	50	450	40,0	$585,2 \pm 14,7$

крыс возникают при воздействии окиси трития в количестве $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г на 3 мес раньше, чем при меньшем количестве — $1,11 \cdot 10^7$ Бк/г (тканевая доза 6,4 и 3,2 Гр соответственно). Суммарный выход опухолей молочных желез при введении одной окиси трития в количестве $2,22 \cdot 10^7$ Бк/г составил 100 %, а у леченой группы крыс — 66,6 %, это на 33,4 % меньше (табл. 2).

Йод-131 (I^{131}). Результаты исследований [36] показали, что кумулятивная частота опухолей молочных желез за весь эксперимент не отличалась от контроля во всех подопытных группах. Так, в группе, получавшей I^{131} , кумулятивная частота опухолей молочных желез составила 40 %, I^{131} + бета-каротин — 42 %, в контроле — 50 %. Однако скорость развития опухолей была различной у экспериментальных животных разных групп. Отмечено увеличение латентного периода до появления первой опухоли после введения I^{131} и бета-каротина на 2 мес по сравнению с животными, получившими только один I^{131} . В группе только с одним бета-каротином опухоли появились на 2 мес раньше, чем в интактном контроле, но позже на 4 мес, чем в других подопытных группах. С 7 по 15 мес отмечается тенденция тормозящего действия бета-каротина на развитие опухолей молочных желез. Так, через 7 мес количество опухолей молочных желез у животных, получивших I^{131} , составило 4,5 (0,4–11,1), I^{131} + бета-каротин — 2,5 (0–7,7), бета-каротин — 0, контроль — 0 %; через 10 мес — 13,6 (4,6–22,3), 10 (2,2–17,3), 4,9 (0,4–11,1). Через 14 мес — 20,5 (8,7–29,7), 15 (4,6–22,3), 7,3 (1,2–14,2), 8,5 (2,1–16,8) % от исходного количества животных соответственно.

Патоморфологические исследования проведены на крысах, проживших 600–650 сут после начала опыта. По результатам вскрытия животных отмечено уменьшение общего количества опухолей щитовидной железы за счет доброкачественных опухолей (тубулярных и трабекулярных аденом) у животных, получивших I^{131} + бета-каротин, по сравнению с животными, получившими только I^{131} . Бета-каротин не оказал влияния на частоту рака щитовидной железы обусловленного поступлением I^{131} (25 % — I^{131} , 30,7 % — I^{131} + бета-каротин); вызвал снижение частоты развития аденом паращитовидной железы более чем в 2 раза. Кроме того, бета-каротин снижал частоту развития опухолей гипофиза, надпочечников; уменьшал общее количество крыс с опухолями (см. табл. 3).

Таким образом, результаты исследований о влиянии бета-каротина на биологические эффекты, вызванные I^{131} , поступившим в организм в количестве, создающем оптимально blastomogennuyu дозу на щитовидную железу 50 Гр, свидетельствует о том, что имеется тенденция к снижению поражающего действия I^{131} . Наиболее значимые результаты были получены после длительного введения бета-каротина животным разного возраста. На момент начала эксперимента достоверным фактом является увеличение латентного периода развития опухолей молочных желез у крыс, защищенных бета-каротином, с уменьшением возраста (табл. 4). Что касается критического органа (для I^{131} — щитовидная железа), то суммарное количество опухолей у крыс, защищенных бета-каротином, по сравнению с животными, получившими

Таблица 3

Количество опухолей у крыс, получивших I^{131} и бета-каротин (% от числа крыс в группе) по материалам вскрытия животных [36]

Орган	I^{131}	I^{131} + бета-каротин	Бета-каротин	Контроль
Щитовидная железа	16 (21), 76,2 %	13 (22), 59,1 %	5 (15), 39,3 %	11 (26), 42,3 %
Молочная железа	11 (21), 52,4 %	13 (22), 59,1 %	6 (15), 40 %	15 (26), 57,7 %
Гипофиз	11 (21), 52,4 %	10 (21), 45,4 %	5 (15), 33,3 %	11 (26), 42,3 %
Надпочечник	3 (21), 14,3 %	1 (22), 4,5 %	1 (15), 6,6 %	0 (26), 0 %
Количество крыс с опухолями	20 (21), 95 %	17 (22), 77,3 %	13 (15), 86,6 %	21 (26), 80,7 %

Таблица 4

**Влияние бета-каротина на длительность
латентного периода развития опухолей
молочных желез у крыс-самок разного возраста
после воздействия ^{131}I [36]**

Вид воздействия	Возраст, сут		
	120	30	7
^{131}I	195	210*	300*
^{131}I + бета-каротин	240	330*	540*
бета-каротин	390	380	500
Контроль	360	360	480

Примечание:

* — результат достоверен в сравниваемых группах ^{131}I и ^{131}I + бета-каротин при $p \leq 0,05$

только ^{131}I , было достоверно ниже у крыс 30 и 7-суточного возраста (табл. 5). Аналогичная картина наблюдалась при оценке количества опухолей других эндокринных желез — гипофиза и надпочечников. Оценка суммарного количества опухолей позволила выявить, что чем в более раннем возрасте начата защита организма бета-каротином, тем она эффективнее. При этом, если у взрослых животных это снижение происходит за счет доброкачественных опухолей, то у молодых — за счет злокачественных (табл. 5).

Цезий-137 (^{137}Cs). Результаты патоморфологических и гистологических исследований органов и тканей 30-суточных и взрослых крыс, подвергшихся воздействию ^{137}Cs в количествах, создающих поглощенные дозы на уровне 0,4–0,5 Гр и получавших бета-каротин, свидетельствует о том, что имеется тенденция к снижению поражающего действия ^{137}Cs у животных. Защитный эффект применения бета-каротина наиболее выражен у 30-суточных крыс, подвергшихся воздействию ^{137}Cs , по сравнению с животными, получавшими лишь ^{137}Cs [36]. Поражающее действие ^{137}Cs наиболее выражено у молодых животных. Так, количество крыс с опухолями (в % от числа крыс в группе), подвергшихся воздействию ^{137}Cs , у 30-суточных животных составило 94,4 %, у животных этой же возрастной группы, но получивших бе-

та-каротин — 85,8 %. Количество крыс с опухолями (в % от числа животных в группе) у взрослых крыс, получавших БК и подвергшихся воздействию ^{137}Cs (поглощенные дозы 0,5 Гр) достоверно не отличалось от контрольных групп и составляло 83,4–87,5 %. Необходимо отметить, что чем в более раннем возрасте проводится защита организма бета-каротином при воздействии ^{137}Cs , тем она эффективнее. Снижение суммарного количества опухолей происходит за счет снижения частоты развития злокачественных опухолей у молодых животных, тогда как у взрослых — за счет снижения доброкачественных опухолей.

Плутоний-238 (^{238}Pu). По данным радиометрии органов и тканей, поглощенные дозы в скелете и легких составляли на 600 сут после введения радионуклида соответственно 12,2 и 6,5 Гр [36].

Еженедельное в течение всей жизни введение бета-каротина в диету крыс, пораженных ^{238}Pu , оказывает выраженное радиозащитное действие. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) защищенных бета-каротином крыс составляет 517 ± 29 сут по сравнению с 432 ± 33 сут у крыс с инкорпорацией ^{238}Pu ($p = 0,05$) (рис. 2).

Бета-каротин также увеличивал продолжительность жизни крыс. При введении бета-каротина СПЖ интактных крыс составляла 739 ± 58 сут, а в контроле — 660 ± 53 сут. Смертность на 600-е сут после воздействия ^{238}Pu у защищенных животных составила 87 %, а у незащищенных бета-каротином — 100 %; время выявления первой крысы с опухолью — соответственно 301 и 251 сут.

Однако кумулятивная частота опухолей к концу жизни всех животных в группах защищенных и незащищенных бета-каротином крыс не отличалась. В то же время у животных, получавших бета-каротин, опухоли возникали значительно позже (рис. 2).

Применение бета-каротина задерживает формирование злокачественных опухолей, которые были представлены опухолями скелета, лёгких, кроветворной и лимфоидной тканей, эндокринных органов, молочных желез и др. Доля злокачественных опухолей в группах крыс-носителей ^{238}Pu , получавших и

Таблица 5

Влияние бета-каротина на формирование опухолей щитовидной железы у крыс различного возраста, подвергнутых воздействию ^{131}I [36]

Вид воздействия	Количество крыс с опухолями, % от общего количества животных в группе			Количество злокачественных опухолей, % от общего количества опухолей		
	Возраст, сут			Возраст, сут		
	120	30	7	120	30	7
^{131}I	26,7	30,5*	47*	25	49,3	60,7*
^{131}I + бета-каротин	19,6	15,3*	11,1*	27,7	38,7	30*
Бета-каротин	11	8	17,6	0	28,6	6,7
Контроль	14,1	8,3	16,6	0	22,8	13

Примечание:

* — результат достоверен в сравниваемых группах ^{131}I и ^{131}I + бета-каротин при $p \leq 0,05$.

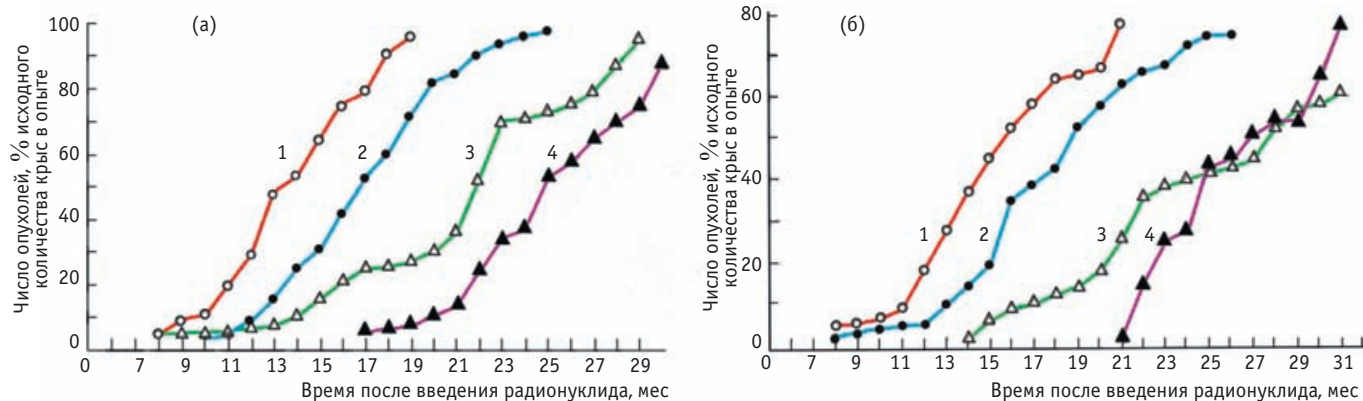


Рис. 2. Общее количество опухолей (а) и частота злокачественных опухолей (б) у крыс после интратрахеального введения нитрата ^{238}Pu с удельной активностью 92,5 кБк/кг [31].

1 — ^{238}Pu ; 2 — ^{238}Pu +бета-каротин; 3 — контроль; 4 — бета-каротин. На оси ординат — % опухолей от исходного количества крыс в опыте

не получавших бета-каротин, в конце эксперимента оказалась одинаковой. Однако в случае применения бета-каротина их формирование значительно сдвинуто во времени.

Во всех группах данного эксперимента, включая биоконтроль, резко выражена патология кроветворной и лимфоидной тканей. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей были представлены острыми и хроническими миелоидными, эритромиелоидными и реже лимфоидными лейкозами, а также лимфо- и ретикулосаркомами, локализованными в лёгких и лимфоидных органах.

Частота развития остеосарком, локализованных в поясничном отделе, бедренных костях и затылочной кости черепа, составляла в группе крыс-носителей ^{238}Pu не получавших бета-каротин, 22 %. В группе крыс, получавших бета-каротин, новообразования скелета сформировались у 17 % животных.

Новообразования лёгких представлены аденокарциномами, плоскоклеточным и анапластическим бронхоальвеолярным раком. Суммарная частота их развития составляла соответственно в сравниваемых группах 15 и 19 %. По срокам их обнаружения отмечена та же зависимость, что и для остеосарком.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что бета-каротин не оказал существенного влияния на кумулятивную частоту опухолей лёгких и скелета, специфических для интратрахеального введения ^{238}Pu .

Опухоли молочных желез у крыс были представлены преимущественно аденофибромами и фиброаденомами. Бета-каротин замедляет развитие опухолей молочных желез, стимулируемых инкорпорацией ^{238}Pu , а также достоверно замедляет развитие спонтанных опухолей молочных желез.

Среди опухолей гипофиза встречались хромофобные, базофильные или смешанные аденомы, а также рак.

По спектру опухолей у крыс-носителей ^{238}Pu , защищенных и не защищенных бета-каротином, различий нет. Применение только бета-каротина снижало долю злокачественных опухолей (до 3 %) среди гормонозависимых новообразований (молочных желез, гипофиза, щитовидной железы, надпочечников) по сравнению с интактным контролем.

Ежедневное в течение всей жизни введение в диету крыс, пораженных нитратом ^{238}Pu , микробиологического бета-каротина способствовало достоверному увеличению СПЖ защищенных крыс, снижению смертности, увеличению сроков появления первой опухоли у крыс, уменьшению частоты и скорости развития опухолей. Однако кумулятивная частота опухолей, в том числе критических органов, не менялась.

Стронций-90 (^{90}Sr). $^{90}\text{SrCl}_2$ вводили внутрибрюшинно крысам-самцам ($n = 224$) по 11,1 кБк/г массы тела [3, 12].

Синтетический бета-каротин (сБК) в количествах 0,1; 1,0 или 10 мг на крысу вводили три раза в неделю в диете в форме пасты на оливковом масле с 10 %-ным содержанием сБК.

При инкорпорации ^{90}Sr наблюдалось сокращение как общей СПЖ крыс, получавших сБК, так и СПЖ крыс-опухоленосителей и животных без новообразований. Суммарная частота развития остеосарком в подопытных группах (сБК+ ^{90}Sr и ^{90}Sr) не различалась (35 и 43 %), интенсивность их метастазирования в лёгкие составила 77 и 81 % соответственно.

Через год после инкорпорации ^{90}Sr и при скормливании сБК в количествах 0,1; 1 и 10 мг с опухолями скелета погибло 7 (в группе с ^{90}Sr), 23, 19 и 18 % животных соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что поглощенная доза на скелет за СПЖ в группе крыс, получавших 0,1 мг сБК, составила 112 ± 14 Гр, что достоверно ниже, чем в группе с радионуклидом (149 ± 21 Гр) [3].

В эксперименте на животных осуществлена апробация защиты гонад бета-каротин при внутреннем воздействии ионизирующего излучения (^{90}Sr) [37].

О поражении и эффективности защиты сперматогенеза судили по состоянию репродуктивной функции самцов на 47-е, 200-е и 371-е сут после внутрибрюшинного введения им в возрасте 3–3,5 мес $^{90}\text{SrCl}_2$ с удельной активностью 11,1 кБк/г массы тела. При статистической обработке данных использованы параметрические и непараметрические критерии различия средних.

Установлено, что общая и доимплантационная гибель потомства 3–3,5-месячных самцов-носителей ^{90}Sr , получавших с возраста 1 мес бета-каротин, в 2 раза ниже, чем в возрастном биоконтроле. При спаривании этих самцов в возрасте 4–4,5 мес число погибших эмбрионов ниже, чем в биоконтроле, в 3 раза. Достоверного влияния плацебо бета-каротина на состояние репродуктивной функции не выявлено.

Общая эмбриональная гибель потомства самцов, получавших бета-каротин в течение 1,5 мес с момента введения ^{90}Sr , в 1,8 раза ниже смертности в контроле ($p \leq 0,05$ для 10 мг БК). Постимплантационная смертность потомства самцов, защищенных БК (1 и 10 мг) ниже в 3 раза ($6,6 \pm 1,8$ против 21 ± 6 в контроле, $p \leq 0,05$) [37].

Через полгода после инкорпорации радионуклида эффект стерилизации наблюдали у 43 % животных. Профилактическая дача бета-каротина в дозах 0,1 и 1 мг снизила его до 38 и 25 % соответственно. Доза 10 мг БК купировала стерилизующий эффект (0 %, $p \leq 0,05$). Эффективность скрещивания животных с ^{90}Sr при профилактической даче 0,1; 1 или 10 мг сБК составила соответственно 33,3; 54,2 или 83,3 % (при 71,4 % в возрастном биоконтроле). Бета-каротин в 2–3 раза предотвращал снижение фертильности пораженных нуклидом самцов, оцененной по критериям эффективности скрещивания и плодовитости. Как общая, так и доимплантационная смертность потомства самцов, защищенных сБК, ниже, чем в контроле (^{90}Sr) в 1,4–2 раза. Постимплантационная эмбриональная гибель также ниже, чем в контроле (^{90}Sr) в 2–6,7 раза.

Назначение бета-каротина (0,1; 1 и 10 мг, $n = 30$) в течение года после введения крысам ^{90}Sr купирует (при $p \leq 0,01$) стерилизующий эффект инкорпорированного излучателя (с 80 до 23 %, т.е. до уровня возрастного биоконтроля). Бета-каротин высокодостоверно ($p \leq 0,001$) предотвращает снижение фертильности (эффективности скрещивания и плодовитости) самцов в 5,5–18,4 раза, сохраняя её на уровне возрастного биоконтроля. В связи с практически полной стерилизацией самцов-носителей ^{90}Sr , корректно сопоставить через год уровни эмбриональной смертности их потомства и потомства самцов, пораженных

излучателем и защищенных сБК, не представляется возможным.

Таким образом, совокупность изложенных фактов убедительно иллюстрирует эффективность профилактики бета-каротином поражений сперматогенеза крыс, индуцированных инкорпорацией ^{90}Sr .

Выводы

Литературные данные и материалы собственных исследований свидетельствуют о том, что витамин А и его предшественник бета-каротин обладают антиканцерогенной эффективностью при воздействии физических (радиация, ионизирующее излучение) и химических факторов.

Рассматривая механизмы действия каротиноидов и вопросы химического канцерогенеза, авторы данного обзора попытались сосредоточить своё внимание на радиозащитном и противоопухолевом действии бета-каротина при воздействии внешнего общего облучения и радионуклидов с разным типом распределения: ^{131}I , ^{238}Pu , НТО, ^{90}Sr . В мировой и отечественной литературе подобные обобщения отсутствуют, особенно это касается вопросов специфической профилактики отдаленных последствий, в том числе предупреждения развития злокачественных новообразований.

В экспериментах на лабораторных животных показано:

1. Модифицирующее влияние бета-каротина на отдаленные эффекты у крыс при поражении различными радионуклидами является неоднозначным. Это связано с характером распределения радионуклида, видом и энергией излучения, поглощенной тканевой дозой, периодом полувыведения из организма. Так, при воздействии ^{131}I имеет место локальное β -, γ -облучение щитовидной железы, при воздействии ^{238}Pu — накопление в печени и скелете и массивное длительное воздействие α -излучения, при воздействии НТО — воздействие мягкого β -излучения и равномерное распределение трития в органах и тканях, при поступлении Sr^{90} — жесткое β -излучение и облучение преимущественно скелета.

2. Для всех изученных радионуклидов при длительном воздействии бета-каротина характерно увеличение латентного периода развития опухолей, увеличение продолжительности жизни животных, снижение частоты и скорости развития некоторых видов опухолей.

3. Введение бета-каротина животным после внешнего γ -облучения в различных дозах способствует увеличению СПЖ и снижает смертность в опытных группах по сравнению с незащищенными бета-каротином облученными животными.

4. Витамин А оказался менее эффективным, чем бета-каротин. Однако после введения витамина А также наблюдалось выраженное уменьшение частоты и скорости развития опухолей молочных желез и других опухолей у лабораторных животных в ранний период эксперимента.

5. Заслуживает внимания тот факт, что введение интактным крысам бета-каротина увеличивает СПЖ животных, снижает общее количество опухолей щитовидной железы, гипофиза, надпочечников и опухолей молочных желез.

6. В экспериментах с ^{131}I и ^{137}Cs получены данные, свидетельствующие о том, что с уменьшением возраста на момент поступления радионуклида профилактическое действие бета-каротина значительно возрастает, особенно в отношении бластоогенных эффектов. Профилактика бета-каротином нарушений сперматогенеза крыс, индуцированных инкорпорацией ^{90}Sr , способствовала уменьшению их в 2 раза.

7. Результаты экспериментальных и клинических исследований проблемы терапии и профилактики радиационного и химического канцерогенеза при помощи витамина А и БК выявили общие закономерности их антибластоогенного действия (удлинение латентного периода, наибольшая чувствительность к действию каротиноидов опухолей эпителиального происхождения).

8. Витамин А, ретиноиды и бета-каротин обладают свойством подавлять неопластический рост лишь определённых форм рака. Это, прежде всего, относится к эпителиальным формам рака, т.к. витамин А принимает непосредственное участие в дифференцировке эпителия.

Следует отметить, что проблема изучения влияния витамина А и бета-каротина на радиационный канцерогенез является актуальной и требует своего продолжения. Исследования в этом направлении представляют большой научный интерес и имеют важное практическое значение. Однако для окончательного решения этой проблемы необходимо изучить зависимость антибластоогенного эффекта от дозы вводимых каротиноидов, длительности введения их, определить наиболее чувствительные по гистологическому строению ткани опухоли, а также зависимость антибластоогенного действия витамина А и бета-каротина на организм животных и человека от дозы ионизирующего излучения, химического и других факторов. Все эти вопросы в той или иной степени затронуты в обзоре, однако изучение проблемы антиканцерогенного действия каротиноидов требует дальнейшего продолжения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Журавлев В.Ф. Влияние витамина А, ретиноидов и бета-каротина на канцерогенез. // В кн.: «Метабо-

лизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм». Под ред. В.С. Калистратовой. — М., 1989, С. 228—237.

2. Виленчик М.М. и соавт. Радиозащитное действие природных каротинсодержащих препаратов: исследование каротина на белых крысах. // Радиобиология, 1988, **28**, № 4, С. 542—544.

3. Беляев И.К., Жорова Е.С., Заликин Г.А. и соавт. Проблемы модификации бета-каротином радиационного канцерогенеза в эксперименте. // В сб.: «Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов». — М., 1991, С. 142—151.

4. Lemberg V., Kirillova Ye., Rogacheva S. et al. Prophylactic radioprotective effect of beta carotene // In: Problems of Setting up Standards for Ionizing Radiations with Modifying Factors Present. Eds L. Buldakov, V. Kalistratova. — Moscow, 1991, P. 127—130.

5. Морозкина Т.С. Роль витаминов Е и С в развитии злокачественного процесса. // Эксперим. онкология. 1986, № 3, С. 3—10.

6. Букин Ю.В. Витамины и бета-каротин в профилактике злокачественных новообразований (итоги и перспективы). // Вопр. Питания, 1993, № 4, С. 912.

7. Sanders G.L., Mahaffer I.A. Action of vitamin C on pulmonary cancerogenesis from inhaled $^{239}\text{PuO}_2$. // Health Phys., 1983, **45**, No. 3, P. 794—798.

8. Калистратова В.С., Беляев И.К., Нисимов П.Г. Профилактика отдаленных последствий, вызванных инкорпорированными радионуклидами, при помощи витаминов, их синтетических производных и провитаминов. // Тез. докл. Второго Междунар. симпозиума «Питание и здоровье: биологически активные добавки к пище». — М., 1996, С. 57—59.

9. Калистратова В.С. Влияние модифицирующих факторов на лучевой канцерогенез. // В кн.: «Метаболизм и биологическое действие радионуклидов при оральном поступлении в организм». Под ред. В.С. Калистратовой. — М.: МЗ СССР, Ин-т биофизики, 1989, С. 219—228.

10. Seifter E., Returra Y., Padaver I. Morbidity and Mortality Reduction by Supplemental vitamin A or b-carotene in CBA Mice Given Total-body β -radiation. // INCI, 1984, **75**, No. 5, P. 1167—1177.

11. Тролькис В.В. Экспериментальные пути продления жизни. — Л., 1988, 247 с.

12. Belyaev I., Zhorova Ye., Ilyin L. Modification of late effects of incorporated strontium-90 with synthetic beta-carotene // In: Proceedings of a Congress on Radiobiology, Kiev, 20—25 September 1993. — Pushino, 1993, P. 101—102.

13. Шашкина М.Я., Шашкин Н.П., Сергеев А.В. Каротиноиды как основа для создания лечебно-профилактических средств. // Росс. Биотерап. журнал, 2009, № 4, С. 91—98.

14. Коростылев С.А. Фармакология и механизм антиканцерогенного действия каротиноидов. Автореферат дисс. докт. мед. наук. — М., 2002, 42 с.
15. King M.M., Ml. Cay P. Modulation of tumor incidence and mechanism of inhibition of mammary carcinogenesis by dietary antioxidants. // *Cancer Res.*, 1983, No. 5, P. 2485–2490.
16. Болиева Л.З. Экспериментально-клиническое обоснование применения микронутриентов и нестероидных противовоспалительных препаратов в профилактике злокачественных новообразований. Дисс. докт. мед. наук. — М., 2005, 248 с.
17. Коростелев С.А., Шеренешева Н.И. Иммуномодулирующая и антиканцерогенная активность каротиноидов. // *Вопросы мед. химии*, № 4, 1992, С. 42–45.
18. Heywood R., Ralmer A. K., Iregson R. et al. The toxicity of beta-carotene. // *Toxicology*, 1985. **36**, No. 2–3, P. 91–100.
19. Петруняк В.В. Сравнительное распределение и роль каротиноидов и витамина А в тканях животных. // *Ж. эволюц. биол. физиол.*, 1979, **15**, вып. I, С. 97–103.
20. Карнаухов В.Н. Функции каротиноидов в клетках животных. — М., 1973, 48 с.
21. Кондрусев А.И., Спиричев В.Б., Чертков К.С., Рыманенко Т.В. Витамины и ионизирующая радиация. // *Хим. фарм. журнал*, 1990, № 1, ч. 1, С. 4–12.
22. Кузин А.М., Виленчик М.М. Проблема синергизма в радиационном канцерогенезе и возможные пути снижения канцерогенного риска. — Пушкино, 1985, 36 с.
23. Лидак М.Ю., Плещитый К.Д. Витамин А и синтетические ретиноиды в иммунологии и онкологии. — Рига, 1984, 127 с.
24. Румбеиш В.Н., Поляк А.И., Николаева Н.И., Румбеиш Л.М. Влияние комплекса жирорастворимых витаминов на развитие индуцированных опухолей и некоторые показатели иммунологической реактивности организма. // *Эксперим. онкол.*, 1983, **5**, № 3, С. 43–45.
25. Wald N., Boreham J., Hayward G.I. et al. Plasma retinol β -carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer. // *Brit. J. Cancer.*, 1984, **49**, No. 3, P. 321–324.
26. Букин Ю.В., Поздняков С.П. Регрессия лимфосаркомы Плисса у крыс и некоторые биохимические показатели в условиях гиповитаминоза А. // *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 1984, **97**, № 7, С. 65–68.
27. Villani C. et al. Correlazioni tra vitamina e neoplasie ginecologiche. // *Pat e clin istete ginecol.* 1983, **11**, No. 6, P. 26–33.
28. Баглей Е.А., Данко М.И., Гриневич Ю.П. и соавт. Модификация канцерогенеза антиоксидантами и препаратами полинасыщенных жирных кислот. // *Биоантиоксиданты*, Черноголовка, 1983, С. 64–65.
29. Кондрусев А.И., Спиричев В.Б., Чертков К.С., Рыманенко Т.В. Витамины и ионизирующая радиация. // *Хим. фарм. журнал*, 1990, № 2, С. 11–12.
30. Ноженко А.А. 1960 (цит. по 29).
31. Ershoff B., Greenberg. Цит. Поспишил Я., Поучкова П., Поликова Й., Глоушкова Д. // *Радиация и гемостаз*. Под ред. Балуды В.П. — М. 1986, 160 с.
32. Hunt T. 1969 (цит. по 31).
33. Bean J. 1944 (цит. по 31).
34. Беляев И.К., Журавлев В.Ф., Степанов С.В., Зарайский А.В. Радиозащитная эффективность каротинила при внешнем и внутреннем остром облучении. // *Радиобиология*, 1992, **32**, № 1, С. 121–125.
35. Levenson S. Nutrition factor in the Induction. Maintenance of Malignancy. — New York, 1983. P. 169.
36. Калистратова В.С., Иванов Л.А., Померанцева М.Д. и соавт. Оценка токсичности и биологического действия наиболее значимых радионуклидов: ^{131}I , ^{137}Cs , ^{90}Sr , ^{239}Pu . // В кн.: “Радиоактивное загрязнение окружающей среды и здоровье населения”. Под ред. Василенко И.Я. — М.: Медицина, 2004, С. 155–163.
37. Беляев И.К., Зарайский А.В., Вакулова Л.А. и соавт. Профилактика бета-каротином радиационных (^{90}Sr) поражений гонад. // В кн. “Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов”. Под ред. Булдакова Л.А., Калистратовой В.С. — М. 1991, С. 151–159.
38. Калистратова В.С., Калистратов Г.В., Иванов А.А., Нисимов П.Г. Состояние проблемы профилактики отдаленных последствий, вызванных инкорпорированными радионуклидами // Матер. 3-го Съезда по радиационным исследованиям. — М., 1997, С. 442–443.
39. Калистратова В.С., Жорова Е.С., Беляев И.К., Парфенова И.М. Проблемы ускорения выведения радиоактивных веществ из организма. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2012, **57**, № 1, С. 5–16.

Поступила: 21.11.2014

Принята к публикации: 25.03.2015

ПАМЯТИ А.К. ГУСЬКОВОЙ



7 апреля 2015 г., на 92 году жизни, после тяжелой продолжительной болезни, скончалась **Гуськова Ангелина Константиновна**, доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН (с 1986 г.), с 27 июня 2014 г. — член-корреспондент РАН.

Вся жизнь Ангелины Константиновны Гуськовой была посвящена самой гуманной и благородной миссии — изучению влияния ионизирующих излучений на здоровье человека, прежде всего персонала особо опасных радиационных объектов, разработке эффективных методов лечения пострадавших в результате радиационных аварий.

А. К. Гуськова родилась 29 марта 1924 г. в Красноярске. В 1941 г. поступила на лечебный факультет Свердловского государственного медицинского института. После окончания учёбы — с 1946 по 1949 г. — ординатура и защита кандидатской диссертации в клинике нервных болезней и нейрохирургии. Всё как будто бы обычно просто, как у многих успевающих

молодых специалистов. Но тут в 1949 г. судьба переносит Ангелину Константиновну в сферу вновь создающейся области медицины, которой ещё нет названия, но в которой со временем имя А.К. Гуськовой станет известным всему миру. А пока, до 1953 г., это работа врача-невропатолога и заведование неврологическим отделением в медико-санитарном отделе № 71 в закрытом городе Челябинской области (ныне — Озёрск). С 1953 г., когда там создан филиал № 1 Института биофизики, а затем в Институте биофизики в Москве Ангелина Константиновна работала старшим научным сотрудником. В те, теперь кажущиеся далёкими годы становления атомной промышленности, врачи в содружестве с физиками и специалистами других профессий осуществляли наблюдение за состоянием здоровья и лечением работников первого атомного комбината «Маяк». Будучи внимательным врачом и пытливым вдумчивым ученым, А.К. Гуськова в содружестве с другими специ-

алистами сыграла неоценимую роль в обеспечении радиационной защиты персонала, работающего в условиях интенсивного воздействия широкого спектра ионизирующих излучений. На основании научно-аргументированных решений была создана система профилактических мероприятий, обеспечившая сохранение и восстановление здоровья подавляющего большинства людей (86 %) из нескольких тысяч, подвергавшихся высоким дозам лучевого воздействия. В эти ранние годы были заложены основы науки — радиационной медицины. В соавторстве с Г.Д. Байсоголовым разработана классификация лучевых поражений человека, в основу которой положено представление о главенствующей роли пространственного и временного распределения дозы в клиническом течении лучевой болезни. Значение этих закономерностей обосновано и отражено в докторских диссертационных работах А.К. Гуськовой и Г.Д. Байсоголова и изданной в 1971 г. их монографии «Лучевая болезнь человека», не имеющей до сих пор аналогов по полноте и глубине исследований проблемы.

Период с 1961 по 1974 гг. — заведование радиологическим отделением клиники Института гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР — ознаменован рядом беспрецедентных по масштабу и практическому значению выполненных под руководством А.К. Гуськовой исследований, включающих:

- клиническое обоснование принятых допустимых доз профессионального облучения;
- изучение физиологических колебаний функций ряда органов и систем, как базы для правильной оценки отклонений у лиц основных групп наблюдения;
- разработка количественных методов изучения состояния критических органов и систем;
- научное обоснование принципов организации медицинского наблюдения лиц, работающих в условиях радиационного воздействия.

С 1974 по 1998 гг. А.К. Гуськова возглавляла клинический отдел Института биофизики. За эти годы под ее руководством разработаны и внедрены в практику методы диагностики, тончайшего прогнозирования тяжести лучевых синдромов и их лечения. Это позволило коллективу отдела успешно справиться с труднейшей задачей лечения большой группы пострадавших в аварии на ЧАЭС в 1986 г.

Успехи в научной и лечебной работе А.К. Гуськовой основывались на глубоком знании производственных процессов, будь то АЭС, кабинет рентгенолога, научная лаборатория или цех по изготовлению твэл'ов и др. со всеми их технологическими особенностями, отражающимися на условиях труда

и уровнях облучения человека. Необходимость таких знаний врачами, работающими в области радиационной медицины — одно из основных требований А.К. Гуськовой — педагога, воспитавшего не одно поколение радиопатологов.

Имя Ангелины Константиновны Гуськовой — давно и широко известно за рубежом. Активно участвуя в работе таких авторитетных международных организаций, как НКДАР ООН, МКРЗ, МАГАТЭ, и постоянно поддерживая творческие научные контакты с ведущими специалистами США, Франции, Германии, Японии и многих других стран, А.К. Гуськова способствовала реальному научному прогрессу радиационной медицины во всём мире.

Списки научных работ и выполненных под её руководством диссертаций занимают несколько страниц и включают ряд основополагающих руководств по широкому спектру проблем радиационной медицины. Большое значение Ангелина Константиновна придавала популяризации трезвого взгляда на роль атомной энергии в целом и всех аспектов контакта человека с ионизирующим излучением, проповедуя главную мысль о том, что с источниками излучений надо обращаться с необходимой осторожностью, но без ложного страха.

За заслуги в научной и клинической деятельности Ангелина Константиновна Гуськова награждена медалью за Трудовую доблесть, орденом Ленина, орденом Дружбы народов, она лауреат Ленинской премии, заслуженный деятель науки РСФСР. Первая из представителей российской научной школы, она была награждена наградой Королевской академии наук Швеции — Золотой медалью Р. Зиверта.

Каждый, кому посчастливилось работать под руководством Ангелины Константиновны, или хотя бы встретиться с ней, обратившись за советом, гордится этим. Пациенты, которых лечила доктор Гуськова, помнят её, преклоняются перед ней в течение всей своей жизни.

Ангелину Константиновну отличала высокая требовательность к себе, высочайший профессионализм, приверженность гуманистическим принципам отечественной медицинской науки и практики.

Коллектив сотрудников ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России глубоко скорбит по поводу тяжелой утраты и выражает соболезнования родным и близким покойной.

*Сотрудники ФГБУ «Государственный научный центр РФ Федерального медицинского биофизического научного центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»*

**РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ Ю.Г. ГРИГОРЬЕВА, Н.И. ХОРСЕВОЙ
«МОБИЛЬНАЯ СВЯЗЬ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ. ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ МОБИЛЬНОЙ СВЯЗИ ДЕТЬМИ И ПОДРОСТКАМИ.
РЕКОМЕНДАЦИИ ДЕТЯМ И РОДИТЕЛЯМ», Москва, 2014, 229 с.**

Book review on “Mobile Communication and Children Health. Assessment of Danger of Application of Mobile Communication by Children and Teenagers. The Recommendations to Children and Parents”. Moscow, 2014, 229 pp.

Широкое распространение мобильной связи ставит вопрос перед научным сообществом о возможных негативных последствиях этого воздействующего фактора нового типа — электромагнитного поля радиочастотного диапазона (ЭМП РЧ) — на организм человека. Исследования в этой области ведутся достаточно давно, однако в настоящее время существующие публикации весьма противоречивы и они практически не касаются наиболее уязвимой с этой точки зрения группы современных пользователей — детей и подростков. Поэтому оценка воздействия ЭМП РЧ мобильных телефонов на здоровье подрастающего поколения является приоритетным.

В рецензируемой книге за более чем 50-летний период впервые собраны и систематизированы результаты различных исследований в области воздействия электромагнитных полей, в том числе и на развивающийся организм. Число цитируемых источников впечатляет — 439. Кроме того, сделан обзор решений Всемирной организации здравоохранения, приведены документы Российского национального комитета по защите от неионизирующей радиации, в которых указано, что дети-пользователи мобильными телефонами безусловно входят в группу риска. Рассмотрены и некоторые возможные отдаленные последствия, как развитие опухолей мозга, на что указывают многочисленные публикации и решение IARC от 2011 г. о признании ЭМП мобильного телефона промотором опухолей головного мозга.

В первую очередь, изложение материала направлено на анализ существующих исследований воздействия ЭМП РЧ на развивающийся организм. В частности, в главах 2 и 3 рассмотрен большой цикл экспериментальных работ, выполненных, в том числе под руководством одного из авторов рецензируемой книги, профессора Ю.Г. Григорьева, по возможным неблагоприятным реакциям при воздействии ЭМП на головной мозг. Обобщены результаты нейрофизиологических исследований с участием животных и человека: показана роль внешних электромагнит-

ных полей в возникновении судорожного синдрома, изменении проницаемости гематоэнцефалического барьера и высших психических функций. Приведены результаты уникальных экспериментов на животных по оценке возрастной чувствительности в условиях хронического действия ЭМП РЧ малой интенсивности, в том числе в пренатальный период, период новорожденности и первые годы жизни ребенка. Также представлены результаты по оценке воздействия излучения мобильных телефонов на куриные эмбрионы и объективно рассмотрены данные эпидемиологических исследований, проведенных за рубежом. Изложенные материалы обосновывают постулат о том, что организм на ранних этапах онтогенеза в сравнении с последующими его этапами потенциально более чувствителен к данному виду воздействия.

Реальность сегодняшнего дня заключается в том, что в современном обществе наиболее активными пользователями мобильных телефонов (МТ) становятся именно дети и подростки. Это объясняется тем, что оперативность связи с ребенком для многих родителей является решающим в приобретении МТ своему ребенку. С другой стороны, заложенные опции и дизайн телефона оказались весьма привлекательными и для самих детей и подростков. Стремление обладать телефоном с максимумом современных функций обусловлено необходимостью достижения особого «статуса» ребенка в его социальной среде. Эти факторы способствуют тому, что уже в крупных городах трудно найти ребенка, который бы не пользовался данным средством связи, и, следовательно, группа риска возможного негативного воздействия излучения мобильных телефонов стремительно пополняется.

В этой связи особое место занимают результаты лонгитюдных исследований, которые удалось организовать и провести на базе Лицея № 10 г. Химки Московской области соавтором данной книги — кандидатом биологических наук Н.И. Хорсевой (глава 5). В течение 8 лет отслеживалось психофи-

зическое здоровье детей-пользователей мобильной связью с помощью психофизиологических параметров. Уникальность этого мониторинга заключается в том, что, в отличие от зарубежных исследователей, использующих как правило, эпидемиологические и социологические методы, в данном случае лонгитюдные наблюдения основываются на регистрации целого комплекса психофизиологических показателей. Он включает регистрацию времени простой слухо- и зрительно-моторной реакции, остроту зрения при близком видении, скорость зрительного различения, показатели работоспособности и утомления, параметры психических познавательных процессов. Кроме того, автору удалось найти и вовлечь в программу исследований учащихся группы контроля, которые на момент проведения мониторинга не пользовались мобильными телефонами.

В главах 7 и 8 представлена оценка негативных последствий использования мобильной связи, особенно риска развития опухолей мозга у лиц, пользовавшихся мобильными телефонами в детском возрасте. Рассматриваются проблемы стандартизации и фактического нормирования, регламентирующего воздействие на население ЭМП РЧ, создаваемых мобильной связью. Так, согласно СанПиН 2.1.8/2.2.4.1190-03 рекомендовано ограничение возможности использования подвижных радиостанций лицами, не достигшими 18 лет, женщинами в период беременности. Однако можно утверждать, что современное общество, особенно в России, не готово воспринять такое ограничение. Более того, в связи с освоением новых технологий, оборудования, интернет-пространства использование ЭМП РЧ будет лишь возрастать. Как отмечено авторами, «впервые за весь период цивилизации происходит массовое постоянное электромагнитное облучение... головного мозга ребенка/подростка и нервных структур внутреннего уха». В этой связи биомедицинская наука в будущем столкнется (и сейчас уже сталкивается) со

многими трансформациями психонейрофизиологического статуса как нынешнего, так и будущего поколений людей, которые не были характерны для лиц, воспитанных в эпоху «живого» общения. Эти трансформации связаны с развитием новых вариантов функциональной асимметрии, особенностями произношения и восприятия речи, сенсорной чувствительности, скорости обработки информации, в частности математических вычислений в уме, особенностями мышечного тонуса мелких мышц кистей и т.д. Несомненным достоинством данного издания является и то, что авторы дают рекомендации по режиму пользования мобильными телефонами как детям, так и их родителям.

Таким образом, авторы делают вывод о том, что в настоящее время ребенок становится обладателем мобильного телефона, который является открытым и не контролируемым источником ЭМП. Ю.Г. Григорьев и Н.И. Хорсева подчеркивают, что в настоящее время уже возникла ситуация, требующая оценки опасности для здоровья детей-пользователей мобильными телефонами, организации постоянного гигиенического контроля и разработки целого комплекса профилактических мероприятий.

Таким образом, книга авторов Ю.Г. Григорьева и Н.И. Хорсевой «Мобильная связь и здоровье детей» имеет как фундаментальное значение с позиции развития современной физиологии, так и прикладное значение для многих специалистов-биологов, биофизиков, психофизиологов, гигиенистов, педиатров. Многие главы написаны доступным стилем для широкого круга читателей.

*Заведующая лабораторией биоритмологии
ФГБУН Института физиологии природных адаптации
Уральского отделения РАН д.б.н.,
доцент Поскотинова Л.В.*

Поступила: 11.02.2015

Принята к публикации: 25.03.2015

**РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ В.Н. МАЛЬЦЕВА, Е.П. ПАШКОВА
«МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ».
Под ред. В.В. Зверева**

**Book review on Maltsev V.N., Pashkov E.P.
“Medical microbiology and Immunology”. Ed by V.V. Zverev**

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских ВУЗов, изложено на 35 авторских листах. Его содержание даёт студентам знания по основам изучаемой дисциплины и отвечает целям и задачам учебного процесса. Материал изложен ясно и понятно, наглядно иллюстрируется схемами и рисунками. Полученные студентами знания помогут им в практической деятельности. Полезным является включение в учебник глав по эубиотикам, условно-патогенным и безусловно патогенным микробам, открытым в последние годы, а также по аллергии, аутоиммунным заболеваниям, медленным инфекциям.

Объем учебника, его разделов и глав соответствует учебной программе и часам, отведенным на изучение микробиологии и иммунологии. Они написаны в соответствии с Государственным стандартом, изложены логично, просто и понятно. По своему научному и методическому уровню учебник отвечает современным требованиям. Количество и качество наглядных иллюстраций облегчают восприятие учебных материалов.

Отличие рецензируемого учебника от предыдущих изданий заключается в последовательном описании эубиотических, условно-патогенных и без-

условно патогенных микробов, а также в большом количестве иллюстративного материала, выполненного в технике компьютерной графики.

Из замечаний необходимо указать авторам на необходимость подробного предметного указателя, облегчающего студенту поиск нужного материала.

«Медицинская микробиология и иммунология» под редакцией академика РАМН В.В. Зверева представляет собой целостное, логично построенное издание, выполненное на современном научно-методическом уровне. Рецензируемый материал можно рекомендовать для публикации в качестве учебника для студентов лечебного, медико-профилактического и стоматологического факультета медицинских ВУЗов по микробиологии и иммунологии.

*Д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
Минздрава России Л.И. Кафарская*

ЛУКЬЯНОВА С.Н. «ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЕ ПОЛЕ СВЧ ДИАПАЗОНА НЕТЕПЛОВОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ КАК РАЗДРАЖИТЕЛЬ ДЛЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ». — Москва, 2015, 200 с.

S.N. Luk'yanova. "The Electromagnetic Field of Microwave Non-Thermal Intensity as a Irritant of Central Nervous System". — Moscow, 2015, 200 pp.

Монография представляет собой обобщение и анализ многолетних исследований автором реакций центральной нервной системы на воздействие ЭМП СВЧ диапазона нетепловой интенсивности. В центре анализа — биоэлектрическая импульсная и суммарная активность коры и подкорковых образований головного мозга. Сопоставимые условия проведения экспериментов позволили сравнить различные воздействия ЭМП по: длительности и характеру экспозиций, режиму и параметрам облучения, исходным фоновым характеристикам, функциональным состояниям биологического объекта, а также по изолированному и комбинированному (с факторами других модальностей) действию.

В результате работы обоснована биологическая значимость СВЧ ЭМП нетепловой интенсивности и короткой экспозиции как слабого (скорее, подпорогового) раздражителя для ЦНС и показаны пути её модификации, используя фундаментальные законы физиологии.

Книга рассчитана на широкий круг читателей (биологов, медиков, психологов, биофизиков и др.), интересующихся биоэффектами СВЧ ЭМП нетепловой интенсивности и неспецифическими реакциями ЦНС и организма на субсенсорном уровне.

