

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2017

Том 62

№ 2

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года
Periodical scientific journal. Published since 1956

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований
Журнал вошел в Перечень Russian Science Citation Index (RSCI),
размещенный на платформе Web of Science

Москва

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Журнал основан в январе 1956 года
(до 30 декабря 1993 года выходил под названием «Медицинская радиология»)
Периодичность издания: шесть выпусков в год

ISSN : 1024-6177

Журнал выходит при поддержке Федерального медико-биологического агентства России (ФМБА России)

Главный редактор В.В. УЙБА — д.м.н., профессор

Редакционная коллегия:

Г.М. Аветисов — д.б.н., проф.; Г.М. Алексахин — д.б.н., проф., академик РАН; Р.В. Арутюнян — д.ф.-м.н., проф.;
А.В. Бойко — д.м.н., проф.; А.П. Бирюков — д.м.н., проф.; А.Ю. Бушманов — д.м.н., проф.; А.А. Вайнсон — выпускающий редактор, д.б.н., проф.; В.Ф. Демин — д.т.н., к.ф.-м.н., доцент; С.И. Иванов — д.м.н., проф.; И.П. Коренков — д.б.н., к.т.н., проф.; А.Н. Котеров — д.б.н.; М. Марко — профессор, США; В.Б. Назаров — зам. главного редактора, д.б.н., к.х.н.;
Б.Я. Наркевич — д.т.н., проф. научный редактор; К. Нурлыбаев — к.т.н.; В.В. Романов; А.С. Самойлов — зам. главного редактора, д.м.н.; М.К. Сневе — Норвегия; С.И. Ткачев — д.м.н., проф.; И.Е. Тюрин — д.м.н., проф.; П. Урингтон — США;
Б.Н. Фаунтес — США; Н.К. Шандала — д.м.н.; А.В. Шафиркин — д.б.н.; С.М. Шинкарев — д.т.н.

Редакционный совет:

С.С. Алексанин — д.м.н., проф., член-корр. РАН, Россия; М.И. Балонов — д.б.н., проф., Санкт-Петербург; А.Х. Гонзалес — академик, представитель в НКДАР ООН, член МАГАТЭ, CSS и экс-вице-председатель МКРЗ и ИРПА, Аргентина;
М.В. Забелин — д.м.н., профессор, Россия; В.К. Иванов — д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Л.А. Ильин — академик РАН; Казымбет П.К. — д.м.н., проф., Казахстан; Н.М. Оганесян — д.м.н., проф. действительный член АМН РА, Армения;
М. Пинак — член МАГАТЭ; А.В. Рожко — д.м.н., доцент, член Российской Академии; Г.М. Румянцева — д.м.н., профессор;
В.А. Саенко — д.б.н., ассоциированный проф., Япония

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

Заведующий редакцией Э.С. Зубенкова
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко
Технический редактор А.С. Лунев

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

E-mail: medradiol@fromru.com, medradiol@yandex.ru
Сайт журнала: <http://www.medradiol.ru>
Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» — 71814
Подписано в печать 16.03.2017. Формат 60 × 88/8
Печать офсетная. 13,5 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №
Отпечатано в типографии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

The journal was founded in January 1956
(Up to 30 December 1993 was published under the title «Medical Radiology»)
Frequency of publication: six issues per year
ISSN : 1024-6177

The journal is published with support of The Federal Medical-Biological Agency of Russia (FMBA of Russia)

Editor in chief Vladimir Uiba - Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial Board:

G. M. Avetisov — Dr. Sci. (Biol.), Prof.; R. M. Aleksakhin — Dr. Sci. (Biol.), Academician of RAS; R. V. Arutyunyan — Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof.; A. V. Boiko — Dr. Sci. (Med.), Prof.; A. P. Biryukov — Dr. Sci. (Med.), Prof.; A. Y. Bushmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof.; A. A. Wainson — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Production Editor; V.F. Demin — Dr. Sci. (Tech.), Cand. Sci. (Phys.-Math.), assistant professor; S. I. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Prof.; I. P. Korenkov — Dr. Sci. (Biol.), Cand. Sci. (Tech.), Prof.;
A.N. Koterov — Dr. Sci. (Biol.); M. Marko — PhD, Prof. (USA); V. B. Nazarov — Dr. Sci. (Biol.), PhD in Chemistry, Deputy Chief Editor; B. J. Narkevich — Dr. Sci. (Tech.), Prof., Scientific Editor; K. N. Nurlybaev — Cand. Sci. (Tech.); V. V. Romanov;
A. S. Samoylov — Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Editor; M. K. Sneve (Norway); S. I. Tkachev — Dr. Sci. (Med.), Prof.;
I. E. Tyurin — Dr. Sci. (Med.), Prof.; P. Wrington (USA); B.N. Fountas (USA); N.K. Shandala — Dr. Sci. (Med.);
A. V. Shafirkin — Dr. Sci. (Biol.); S. M. Shinkarev — Dr. Sci. (Tech.)

Editorial council:

S. S. Aleksanin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding member of RAS; M. I. Balonov — Dr. Sci. (Biol.), Prof.;
A. J. Gonzalez — Academician, member of the UNSCEAR, member of the IAE, CSS and ex-Vice-Chairman of ICRP and IRPA;
M. V. Zabelin — Dr. Sci. (Med.), Prof.; V. K. Ivanov — Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection (RSCR), UNSCEAR member, Deputy Director, Corresponding member of RAS, Prof., Dr. Sci. (Tech.);
L. A. Ilyin — Academician of RAS; P. K. Kazymbet — Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazakhstan; N. M. Oganessian — Dr. Sci. (Med.), Prof., Member of the Academy of Sciences of RA, Armenia; M. Pinak — member of the IAEA; A. V. Rozhko — Dr. Sci. (Med.), associate Prof., member of the Russian Academy; G. M. Rumyantseva — Dr. Sci. (Med.), Prof.; V. A. Saenko — Dr. Sci. (Biol.), associate Prof., Japan

All articles in the journal are printed free of charge

Head of Editorial Office: E. S. Zubenkova
Computer-aided makeup: V. V. Kolesnichenko
Technical Editor: A.S. Lunev

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

E-mail: medradiol@fromru.com, medradiol@yandex.ru
The journal website: <http://www.medradiol.ru>
The annual subscription index Agency «Rospechat» — 71814
Signed to print 16.03.2017. Format 60 × 88/8
Offset printing. 13.5 conv. printed sheet. 1000 copies. Order #
Printed by SRC-FMBC
123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 2 – 2017

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

- 5 Динамика нейромедиаторного обмена у крыс в поздние сроки после облучения γ -квантами ^{60}Co
К.В. Белокопытова, О.В. Белов, В.Н. Гаевский, В.Б. Наркевич, В.С. Кудрин, Е.А. Красавин, А.С. Базян

- 13 The Dose and Dose-Rate Efficiency Factor (DDREF):
Unneeded, Controversial and Epistemologically Questionable
Abel Julio González

Коэффициент эффективности (DDREF) дозы и мощности доз:
ненужные, спорные и противоречивые вопросы
Абель Хулио Гонзалес

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

- 28 Инкорпорация плутония-239 и сокращение продолжительности жизни у работников ПО «Маяк» при опухолевых и неопухолевых причинах смерти
В.И. Тельнов, Ф.Д. Третьяков, П.В. Окатенко

- 35 Теоретическая оценка функции риска и коэффициента общей смертности на основании распределения Вейбулла
С.В. Осовец

НЕИОНИЗИРУЮЩЕЕ ИЗЛУЧЕНИЕ

- 39 Мобильная связь и здоровье детей: проблема третьего тысячелетия
Ю.Г. Григорьев, А.С. Самойлов, А.Ю. Бушманов, Н.И. Хорсева

ДИСКУССИЯ

- 47 О перестройках *RET/PTC* в раке щитовидной железы после аварии на ЧАЭС
С.В. Яргин

- 53 К письму в редакцию С.В. Яргина «О перестройках *RET/PTC* в раке щитовидной железы после аварии на ЧАЭС»
А.Н. Котеров

- 66 Острые вопросы обеспечения радиационной безопасности при радиационных авариях: радиобиологическое, радиационно-медицинское и организационное обеспечение мер противодействия при аварии на Чернобыльской АЭС
Л.М. Рождественский

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- 71 Случай успешного лечения рецидива рака прямой кишки с инвазией в крестец (клиническое наблюдение)
Э.Р. Мусаев, С.И. Ткачев, Д.В. Кузьмичев, А.В. Плыновский, А.О. Расулов, В.Ф. Царюк, Н.А. Кочура, Е.А. Сушенцов, Ю.Э. Сураева

- 79 Случай воспалительной миофибробластической опухоли брыжейки тонкой кишки с выраженным жировым компонентом
А.Н. Баишков, Ж.В. Шейх, С.В. Чолакян, Е.А. ИONOва, В.И. Дога, М.А. Шабалин, О.О. Григорьева

ЮБИЛЕЙ

- 83 К 90-летию В.С. Кушневой

НОВЫЕ КНИГИ

Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». Под ред. Л.А. Ильина и А.С. Самойлова. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2016. Т. 1. 912 с.

CONTENTS № 2 – 2017

RADIATION BIOLOGY	5	Neuromediator Exchange Dynamics in Rats at Late Periods after Exposure to ^{60}Co γ -Rays <i>K.V. Belokopytova, O.V. Belov, V.N. Gaevsky, V.B. Narkevich, V.S. Kudrin, E.A. Krasavin, A.S. Bazyan</i>
	13	The Dose and Dose-Rate Efficiency Factor (DDREF): Unneeded, Controversial and Epistemologically Questionable <i>Abel Julio González</i> Коэффициент эффективности (DDREF) дозы и мощности доз: ненужные, спорные и противоречивые вопросы <i>Абель Хулио Гонзалес</i>
RADIATION SAFETY	28	Pu-239 Incorporation and Lifetime Reduction in Mayak PA Workers with Tumor and Non-Tumor Related Death <i>V.I. Tel'nov, F.D. Tretyakov, P.V. Okatenko</i>
	35	Theoretical Estimation of Risk Function and Total Mortality Rate Based on Weibull Distribution <i>S.V. Osovets</i>
NON-IONIZING RADIATION	39	Cellular Connection and the Health of Children – Problem of the Third Millennium <i>Yu.G. Grigoriev, A.S. Samoylov, A.Yu. Bushmanov, N.I. Khorseva</i>
DISCUSSION	47	On <i>RET/PTC</i> Rearrangements in Thyroid Carcinoma after the Chernobyl Accident <i>S.V. Jargin</i>
	53	To the Letter to the Editor of S.V. Jargin «On <i>RET/PTC</i> Rearrangements in Thyroid Carcinoma after the Chernobyl Accident» <i>A.N. Koterov</i>
	66	Critical Issues Providing Radiation Safety at Radiation Accidents: Radiobiological, Medical Radiation and Organizational Providing Countermeasures against the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant <i>L.M. Rozhdestvensky</i>
MEDICAL PRACTICE ISSUE	71	Successful Treatment of Recurrence of Rectal Cancer with Invasion of the Sacrum (Case Report) <i>E.R. Musaev, S.I. Tkachev, D.V. Kuzmichev, A.V. Polynovskiy, A.O. Rasulov, V.F. Tsaryk, N.A. Kochura, E.A. Sushentcov, U.E. Suraeva</i>
	79	Case of Inflammatory Myofibroblastic Tumor of Mesentery with Significant Fatty Component <i>A.N. Bashkov, Z.V. Sheykh, S.V. Cholakyan, E.A. Ionova, V.I. Doga, M.A. Shabalin, O.O. Grigor'eva</i>
JUBILEE	83	On the 90 th anniversary of V.S. Kushneva
NEW BOOKS		Selected materials «Bulletin of Radiation Medicine». Eds. L.A. Il'in, A.S. Samojlov. – SRC-FMBC Burnasyan of the FMBA of Russia. Moscow. 2016. Vol. 1. 912 pp.

DOI 10.12737/article_58f0b9572d7131.31568909

**К.В. Белокопытова^{1,2}, О.В. Белов¹, В.Н. Гаевский¹, В.Б. Наркевич³, В.С. Кудрин³,
Е.А. Красавин¹, А.С. Базян⁴**

**ДИНАМИКА НЕЙРОМЕДИАТОРНОГО ОБМЕНА У КРЫС
В ПОЗДНИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ γ -КВАНТАМИ ^{60}Co**

1. Объединенный институт ядерных исследований, Дубна. E-mail: dem@jinr.ru; 2. Институт генетики и физиологии Академии наук Молдавии, Кишинёв, Молдавия; 3. Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова, Москва; 4. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

К.В. Белокопытова – м.н.с.; О.В. Белов – к.б.н., нач. сектора; В.Н. Гаевский – вед. инж.; В.Б. Наркевич – к.м.н., с.н.с.; В.С. Кудрин – к.м.н., зав. лаб.; Е.А. Красавин – чл.-корр. РАН, д.б.н., директор лаборатории; А.С. Базян – проф., д.б.н., зав. лаб.

Реферат

Цель: Оценка воздействия γ -квантов ^{60}Co на динамику обмена нейромедиаторов в головном мозге крыс разных возрастных категорий.

Материал и методы: В эксперименте использовано 20 самцов крыс линии Спрег-Дули с массой тела 190–210 г. В двухмесячном возрасте животные подвергались однократному тотальному облучению γ -квантами ^{60}Co . Через 30 и 90 суток после облучения в дозе 1 Гр крысы забивались методом декапитации. Возраст крыс, в котором проводились тесты, составлял три и пять месяцев. Динамика нейромедиаторного обмена исследовалась путём определения концентрации моноаминов (дофамина, норадреналина, серотонина) и их метаболитов в четырёх структурах головного мозга животных: префронтальная кора, гипоталамус, гиппокамп и стриатум. Содержание веществ оценивалось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Результаты измерений подвергались статистической обработке с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты: Наиболее существенная модификация динамики нейромедиаторного обмена наблюдалась в префронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе, что свидетельствует о чувствительности этих структур к γ -облучению в дозах порядка 1 Гр. Обнаружено, что в исследованных отделах мозга воздействие γ -квантов слабо влияет на общую направленность изменений после облучения, однако в возрастном аспекте характер метаболизма нейромедиаторов меняется по многим параметрам. Сравнение полученных результатов с данными наших ранее проведённых экспериментов по исследованию воздействия ускоренных ионов углерода показывает, что влияние γ -излучения на временную динамику нейромедиаторного обмена менее существенно по сравнению с воздействием тяжёлых ядер. Выводы: На основании проведённых исследований сделано предположение о том, что более существенные нарушения в работе медиаторных систем в результате воздействия тяжёлых ионов приводят к более интенсивной реализации компенсаторно-восстановительных процессов, что может быть причиной модификации нормальной динамики нейромедиаторного обмена в исследованном пострadiационном периоде.

Ключевые слова: центральная нервная система, ионизирующие излучения, поздние эффекты, моноамины, метаболиты

Поступила: 08.02.2016. Принята к публикации: 29.02.2017

Введение

В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о высокой чувствительности отдельных элементов центральной нервной системы (ЦНС) к повреждающему действию ионизирующей радиации [1]. Актуальность изучения разнообразных нейрорадиобиологических эффектов определяется рядом научно-практических задач, среди которых важное место занимает планирование сеансов радиотерапии и радиохимиотерапии, обеспечение радиационной безопасности персонала, работающего в полях излучений физических установок, подготовка межпланетных пилотируемых полётов.

К настоящему времени получен значительный объём данных об эффектах, вызываемых в ЦНС редкоионизирующими излучениями, главным образом γ -квантами и рентгеновским излучением. Так, у мышей облучение головного мозга γ -квантами вызывает нарушение экспрессии 1,5 тыс. генов [2]. У половины из них отклонения наблюдаются более чем в 1,5 раза. У 30 % генов эти изменения носят дозово-зависимый характер, включая гены, экспрессия которых изменяется уже при дозе 0,1 Гр. Для 60 % генов наблюдается зависимость эффекта от времени после облучения. При этом ранние изменения в мозге, связанные с нарушением экспрессии генов, включают модификацию ионной регуляции, передачи сигналов и синаптического взаимодействия. Более поздние периоды после облучения характеризуются нарушением метаболиче-

ских функций, связанных с синтезом белка и миелина [2].

Со стороны нейромедиаторных систем имеются сведения об изменении захвата глутамата и функций глутаматных транспортёров в нейронах и астроцитах при облучении γ -квантами в сравнительно низких дозах (0,1–2 Гр) [3]. При воздействии рентгеновского излучения у крыс отмечается нарушение пространственной памяти, ассоциированной с функциями гиппокампа. Однако эти изменения наблюдаются при значительно больших дозах облучения порядка 13 Гр [4]. Ряд свидетельств указывает на снижение пролиферации и дифференциации нейрональных клеток-предшественников после облучения рентгеновскими и γ -квантами в дозах 2–13 Гр [5–7]. При действии редкоионизирующих излучений в дозах свыше 2 Гр отмечено увеличение апоптотической гибели клеток в субгранулярной зоне гиппокампа [8]. В диапазоне доз 5–35 Гр наблюдается индукция факторов нейровоспалительных процессов [9–12].

Параллельно с наблюдениями о действии электромагнитных излучений продолжается накопление данных о влиянии тяжёлых заряженных частиц на различные нейрофизиологические показатели [8, 13, 14]. Как правило, эффекты от воздействия таких излучений носят более выраженный характер и проявляются при облучении существенно меньшими дозами, начиная с 0,2–0,5 Гр.

Несомненный интерес представляет выявление отличий в действии тяжёлых заряженных частиц и

электромагнитных видов излучений на функции ЦНС, где особое место занимает исследование поздних эффектов после облучения. В настоящее время имеются лишь отдельные факты, свидетельствующие об ускорении нейродегенеративных процессов у облучённых лабораторных животных [15–18]. За исключением наших работ [19, 20] имеется крайне ограниченный объём сведений, касающихся радиационно-индуцированных модификаций метаболизма моноаминов с возрастом, где обнаружены нарушения оборота дофамина в стриатуме [17, 21, 22]. Однако комплексные исследования моноаминергических систем одновременно в нескольких структурах мозга в этих работах не проводились.

В связи с этим целью настоящей работы является изучение динамики изменений нейромедиаторного обмена у крыс в поздний период после облучения γ -квантами и сравнение этих данных с результатами, полученными нами ранее [19, 20] относительно воздействия ионов углерода (^{12}C).

Материал и методы

Животные

В эксперименте использовано 20 самцов крыс линии Спрег-Дуули категории SPF. Возраст животных составлял 7–8 нед, масса тела – 190–210 г. До облучения крысы, полученные из Питомника лабораторных животных “Пушино” (г. Пушкино), прошли адаптацию к условиям вивария в течение 1 нед, где содержались по 5 в клетке при естественных условиях освещения (день приблизительно 8 ч) со свободным доступом к воде и пище. На момент облучения возраст животных составлял 2 мес. Через 30 и 90 сут после облучения животные в количестве по 5 облучённых и 5 контрольных на каждый временной период забивались методом декапитации. Возраст, в котором проводились тесты, составлял в среднем 3 и 5 мес, промежуток времени между двумя экспериментами – 2 месяца. Все процедуры с животными осуществлялись в соответствии с правилами работы, утверждёнными биоэтическими комиссиями Института медико-биологических проблем РАН и Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

Процедура облучения

Облучение животных γ -квантами выполнялось на базе медико-технического комплекса Объединенного института ядерных исследований (г. Дубна) с использованием установки «РОКУС-М» (АО «Равенство», г. Санкт-Петербург) с источником излучения ^{60}Co [23, 24]. Доза облучения составляла 1 Гр, мощность дозы в области облучения – 1,02 Гр/мин. Дозиметрия осуществлялась с использованием дозиметра PTW UNIDOS-E (PTW-Freiburg, Германия) с ионизационной камерой ТМ30013-03378 при полностью открытом коллиматоре (размеры коллиматора – 26×22 см). Суммарная погрешность определения поглощённой дозы не превышала $\pm 3\%$. Крысы в количестве 10 животных под-

вергались однократному тотальному облучению. Животные, помещённые в клетки-фиксаторы, располагались горизонтально под источником γ -квантов и облучались поочерёдно по 2 крысы. Расстояние до поверхности, на которой устанавливались клетки-фиксаторы, составляло 75 см. 10 животных были использованы в качестве необлучённого контроля. При этом крысы контрольной группы были подвергнуты ложному облучению путём выдерживания животных в сходных условиях, но без воздействия радиации.

Определение уровней нейромедиаторов

Извлекались четыре структуры мозга: префронтальная кора, гипоталамус, гиппокамп и стриатум. Структуры выделялись на льду, замораживались в жидком азоте и взвешивались. Хранение образцов до использования осуществлялось в рефрижераторе при -80°C .

Полученные навески тканей гомогенизировались при температуре $+4^\circ\text{C}$ в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком (0,2 мм) при скорости вращения 3000 об/мин. В качестве среды при гомогенизации и выделении использовался 0,1 N HClO₄ с добавлением 0,5 нмоль/мл внутреннего стандарта ДОБА (3,4-диоксисбензиламин) – вещества катехоламиновой природы, но не встречающегося в нативной ткани. Структуры мозга гомогенизировались в 20-кратных объёмах среды выделения. Центрифугирование проб проводилось в течение 15 мин при $+4^\circ\text{C}$ и 10000 g. Супернатант использовался в дальнейшем для определения концентрации моноаминов и их метаболитов.

Содержание моноаминов и их метаболитов определялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ионопарная хроматография) с электрохимической детекцией на хроматографе LC304T (BAS, West Lafayette, США) с инжектором Rheodyne 7125, петля для нанесения образцов – 20 мкл [19, 20, 25]. Исследуемые вещества разделялись на обращеннофазной колонке ReproSil Pur, ODS 3, 4×100 мм, 3 мкм (Dr.Majsch GMBH, “Элсико”, Москва). Насос PM80 (BAS, США), скорость элюции подвижной фазы 1,0 мл/мин при давлении 200 атм. Мобильная фаза – 0,1 M цитратнофосфатный буфер, содержащий 1,1 mM октансульфоновой кислоты, 0,1 mM ЭДТА и 9 % ацетонитрила (pH 3,0). Скорость протока 1 мл/мин. Измерение проводилось с помощью электрохимического детектора LC-4B (BAS, США) на стеклоугольном электроде ($+0,85\text{ V}$) против электрода сравнения Ag/AgCl. Регистрация образцов выполнялась с применением аппаратно-программного комплекса МУЛЬТИХРОМ 1.5 (АМПЕРСЕНД). Для калибровки хроматографа использовались смеси рабочих стандартов определяемых веществ в концентрации 500 пмоль/мл. Величины концентраций моноаминов в опытных образцах рассчитывались методом внутреннего стандарта, исходя из отношений площади пиков в стандартной смеси и в образце.

Методом хроматографии определялись концентрации норадреналина (НА), дофамина (ДА) и его метаболитов.

литов – 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК), 3-метокситирамина (3-МТ), а также серотонина (5-ОТ) и его метаболита – 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК). Дополнительно оценивались соотношения концентраций ДОФУК/ДА, ГВК/ДА и 5-ОИУК/5-ОТ, характеризующие оборот нейромедиаторов.

Результаты подвергались статистической обработке с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Апостериорные сравнения средних осуществ-

лялись по критерию наименьшей значимой разности – LSD (ANOVA). Для проведения статистического анализа были введены следующие обозначения групп животных. Контрольные животные, подвергавшиеся анализу через 30 и 90 сут после облучения, были обозначены как группы 1 и 2 соответственно. Для облучённых крыс, проанализированных спустя 30 и 90 сут после воздействия, введены номера групп 3 и 4 соответственно. Влияние радиации на динамику нейромедиаторного обмена оценивалось путём сравнения

Таблица

Концентрация моноаминов и их метаболитов в различных структурах мозга крыс (нмоль/мг ткани $\pm$ SEM) через 30 и 90 сут после облучения γ -квантами ^{60}Co в дозе 1 Гр. В скобках указан возраст животных на момент исследования

Группы	Контроль		Облучение γ -квантами		<i>p</i> -значение			
	30 сут (3 месяца) 1	90 сут (5 месяцев) 2	30 сут (3 месяца) 3	90 сут (5 месяцев) 4	<i>p</i> 2 к 1	<i>p</i> 3 к 1	<i>p</i> 4 к 3	<i>p</i> 4 к 2
Префронтальная кора								
НА	1,10 $\pm$ 0,08	1,36 $\pm$ 0,04	1,09 $\pm$ 0,05	1,52 $\pm$ 0,10	0,03	0,98	0,01	0,24
ДА	0,34 $\pm$ 0,03	0,58 $\pm$ 0,11	0,86 $\pm$ 0,43	0,47 $\pm$ 0,04	0,11	0,32	0,40	0,41
ДОФУК	0,43 $\pm$ 0,09	0,29 $\pm$ 0,15	0,44 $\pm$ 0,03	0,18 $\pm$ 0,01	0,48	0,97	10⁻⁴	0,48
ГВК	0,38 $\pm$ 0,07	0,19 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,04	0,19 $\pm$ 0,03	0,04	0,22	0,28	0,90
3-МТ	0,09 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,00	0,08 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,01	0,21	0,83	0,92	0,16
5-ОТ	3,01 $\pm$ 0,20	3,75 $\pm$ 0,16	2,76 $\pm$ 0,14	3,90 $\pm$ 0,25	0,03	0,38	0,01	0,68
5-ОИУК	1,66 $\pm$ 0,09	2,10 $\pm$ 0,14	1,62 $\pm$ 0,09	1,95 $\pm$ 0,15	0,04	0,80	0,15	0,53
ДОФУК/ДА	1,30 $\pm$ 0,27	0,94 $\pm$ 0,66	1,22 $\pm$ 0,32	0,40 $\pm$ 0,05	0,67	0,86	0,04	0,44
ГВК/ДА	1,15 $\pm$ 0,22	0,37 $\pm$ 0,08	0,74 $\pm$ 0,24	0,46 $\pm$ 0,11	0,02	0,30	0,33	0,59
5-ОИУК/5-ОТ	0,56 $\pm$ 0,03	0,56 $\pm$ 0,02	0,59 $\pm$ 0,04	0,50 $\pm$ 0,02	1,00	0,58	0,09	0,06
Гиппокамп								
НА	2,05 $\pm$ 0,25	1,57 $\pm$ 0,15	1,55 $\pm$ 0,17	2,11 $\pm$ 0,52	0,18	0,17	0,38	0,39
ДА	0,79 $\pm$ 0,24	1,11 $\pm$ 0,57	0,49 $\pm$ 0,10	0,68 $\pm$ 0,18	0,66	0,33	0,43	0,54
ДОФУК	0,37 $\pm$ 0,13	0,30 $\pm$ 0,08	0,22 $\pm$ 0,05	0,25 $\pm$ 0,04	0,70	0,37	0,62	0,68
ГВК	0,59 $\pm$ 0,26	0,34 $\pm$ 0,13	0,34 $\pm$ 0,13	0,45 $\pm$ 0,14	0,48	0,47	0,63	0,64
3-МТ	0,28 $\pm$ 0,14	0,19 $\pm$ 0,05	0,15 $\pm$ 0,04	0,23 $\pm$ 0,10	0,60	0,46	0,54	0,75
5-ОТ	2,69 $\pm$ 0,36	2,59 $\pm$ 0,13	2,25 $\pm$ 0,14	2,62 $\pm$ 0,59	0,82	0,34	0,60	0,96
5-ОИУК	2,77 $\pm$ 0,19	3,80 $\pm$ 0,46	2,47 $\pm$ 0,27	3,14 $\pm$ 0,63	0,10	0,45	0,40	0,48
ДОФУК/ДА	0,54 $\pm$ 0,14	0,52 $\pm$ 0,23	0,43 $\pm$ 0,02	0,68 $\pm$ 0,28	0,96	0,52	0,46	0,71
ГВК/ДА	0,72 $\pm$ 0,15	0,83 $\pm$ 0,42	0,59 $\pm$ 0,12	0,99 $\pm$ 0,33	0,83	0,56	0,34	0,79
5-ОИУК/5-ОТ	1,08 $\pm$ 0,09	1,47 $\pm$ 0,17	1,09 $\pm$ 0,07	1,22 $\pm$ 0,08	0,10	0,96	0,29	0,26
Гипоталамус								
НА	7,97 $\pm$ 0,69	4,48 $\pm$ 0,16	9,47 $\pm$ 0,56	4,96 $\pm$ 0,61	0,002	0,17	0,001	0,54
ДА	3,19 $\pm$ 0,45	1,42 $\pm$ 0,20	2,96 $\pm$ 0,58	1,22 $\pm$ 0,12	0,01	0,79	0,02	0,44
ДОФУК	0,92 $\pm$ 0,18	0,23 $\pm$ 0,07	0,88 $\pm$ 0,13	0,17 $\pm$ 0,02	0,01	0,86	0,001	0,41
ГВК	1,05 $\pm$ 0,28	0,20 $\pm$ 0,04	1,07 $\pm$ 0,29	0,14 $\pm$ 0,03	0,03	0,97	0,01	0,27
3-МТ	0,38 $\pm$ 0,10	0,13 $\pm$ 0,03	0,56 $\pm$ 0,13	0,10 $\pm$ 0,02	0,07	0,36	0,01	0,37
5-ОТ	5,34 $\pm$ 0,58	4,73 $\pm$ 0,32	6,18 $\pm$ 0,48	4,45 $\pm$ 0,27	0,43	0,35	0,02	0,55
5-ОИУК	3,19 $\pm$ 0,37	3,60 $\pm$ 0,37	3,97 $\pm$ 0,56	2,97 $\pm$ 0,20	0,51	0,33	0,13	0,19
ДОФУК/ДА	0,33 $\pm$ 0,11	0,15 $\pm$ 0,03	0,38 $\pm$ 0,10	0,14 $\pm$ 0,01	0,18	0,78	0,05	0,73
ГВК/ДА	0,31 $\pm$ 0,07	0,14 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,23	0,12 $\pm$ 0,02	0,07	0,54	0,15	0,45
5-ОИУК/5-ОТ	0,60 $\pm$ 0,03	0,76 $\pm$ 0,06	0,63 $\pm$ 0,04	0,67 $\pm$ 0,03	0,06	0,59	0,46	0,22
Стриатум								
НА	1,27 $\pm$ 0,64	0,60 $\pm$ 0,11	0,64 $\pm$ 0,12	0,53 $\pm$ 0,05	0,38	0,41	0,51	0,64
ДА	44,73 $\pm$ 3,93	44,56 $\pm$ 3,85	43,06 $\pm$ 4,16	54,30 $\pm$ 4,19	0,98	0,80	0,14	0,18
ДОФУК	2,94 $\pm$ 0,23	2,93 $\pm$ 0,16	2,84 $\pm$ 0,25	3,72 $\pm$ 0,46	0,97	0,80	0,16	0,16
ГВК	2,31 $\pm$ 0,26	2,00 $\pm$ 0,20	2,25 $\pm$ 0,21	2,54 $\pm$ 0,37	0,44	0,88	0,54	0,27
3-МТ	0,51 $\pm$ 0,07	0,40 $\pm$ 0,03	0,45 $\pm$ 0,04	0,53 $\pm$ 0,04	0,20	0,47	0,27	0,06
5-ОТ	3,54 $\pm$ 0,51	4,00 $\pm$ 0,22	3,60 $\pm$ 0,14	4,37 $\pm$ 0,47	0,48	0,92	0,17	0,52
5-ОИУК	3,15 $\pm$ 0,18	3,61 $\pm$ 0,18	2,92 $\pm$ 0,17	3,97 $\pm$ 0,56	0,15	0,44	0,13	0,59
ДОФУК/ДА	0,07 $\pm$ 0,002	0,07 $\pm$ 0,003	0,07 $\pm$ 0,004	0,07 $\pm$ 0,003	0,89	0,84	0,97	0,90
ГВК/ДА	0,05 $\pm$ 0,003	0,05 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,005	0,05 $\pm$ 0,004	0,45	0,70	0,30	1,00
5-ОИУК/5-ОТ	0,94 $\pm$ 0,08	0,91 $\pm$ 0,03	0,81 $\pm$ 0,04	0,90 $\pm$ 0,05	0,73	0,21	0,28	0,86

Примечание: Жирным курсивом (*Italic*) отмечена выраженная тенденция при $0,05 \leq p \leq 0,1$; жирным подчеркнутым шрифтом отмечена статистическая значимость при $p < 0,05$. Знаком * обозначена статистическая значимость одностороннего снижения показателей по критерию Z-знаков при $p < 0,05$. Знаком ** отмечена статистическая значимость одностороннего снижения показателей по критерию Z-знаков при $p < 0,01$

результатов 90-х сут по отношению к 30-м: в контроле сравнивались группы 2 к 1, при облучении – 4 к 3. Для оценки эффекта γ -облучения в каждой из двух временных точек сравнивались группы 3 к 1 (30-е сут) и 4 к 2 (90-е сут). Выявление общего направления сдвига в концентрациях веществ после облучения осуществлялось с использованием непараметрического критерия Z-знаков. Статистически значимыми считались различия на уровне $p < 0,05$. Значения p от 0,05 до 0,1 рассматривались в качестве выраженной тенденции. Конечные результаты измерений выражались в виде средних величин концентраций веществ $\pm$ стандартная ошибка среднего.

Результаты

Результаты измерений, характеризующие динамику обмена нейромедиаторов, представлены в таблице. Полученные данные свидетельствуют о различиях в характере временных изменений, оценённых на двухмесячном промежутке у контрольных (группы 1 и 2) и облучённых (группы 3 и 4) крыс. Наибольшие отличия наблюдались в префронтальной коре, гиппокампе и гипоталамусе.

В частности, в префронтальной коре облучённых животных к возрасту 5 месяцев (90 сут после облучения) концентрация ДОФУК статистически значимо снижалась до 40,8 % по сравнению с 3-месячным возрастом (30 сут после облучения), в то время как в контроле этот показатель уменьшался незначительно – до 67,0 %. Уровень ГВК, наоборот, значимо снижался только в контроле (до 48,4 %); у облучённых животных с возрастом наблюдалось лишь незначительное понижение (до 73,9 %). Концентрация ДА при этом повышалась в контроле и понижалась у облучённых животных до 168,5 и 54,6 % соответственно, однако статистическая значимость по этим изменениям не достигалась. Облучение γ -квантами вызывало существенное уменьшение индекса ДОФУК/ДА со временем – до 33,0 %. У ложнооблучённых животных этот показатель незначительно снижался с возрастом до 72,6 %. Соотношение ГВК/ДА значимо уменьшалось только в контроле (до 32,6 %). В то же время у крыс, подвергавшихся воздействию радиации, этот индекс понижался незначительно (до 61,9 %). Концентрация 5-ОИУК существенно возрастала со временем только у контрольных крыс (до 126,8 %). Воздействие радиации приводило к увеличению уровня 5-ОИУК до 120,3 %, но значимость различий при этом не выявлялась. У облучённых животных отмечалась выраженная тенденция к возрастному снижению оборота 5-ОТ, оценённого по соотношению 5-ОИУК/5-ОТ, которое уменьшалось до 84,0 %. В контроле индекс 5-ОИУК/5-ОТ не изменялся на двухмесячном временном промежутке. Остальные показатели имели сходный характер возрастных изменений в контроле и после облучения: концентрации НА и 5-ОТ статистически значимо повышались в обоих случаях, уровень 3-МТ практически не изменялся.

В гиппокампе у контрольных животных отмечалась выраженная тенденция к возрастному повышению концентрации 5-ОИУК и соотношения 5-ОИУК/5-ОТ до 137,2 и 136,0 % соответственно. У крыс, подвергнутых воздействию радиации, эти показатели увеличивались до 127,3 и 112,4 %, однако статистическая значимость при этом не достигалась. Несмотря на отсутствие других значимых изменений по отдельным показателям, для гиппокампа облучённых животных существенно отличался общий характер результатов. По сравнению с контролем, где большинство показателей понижалось с возрастом, в группе облучения отмечалось однонаправленное увеличение всех исследованных индексов. Анализ парных сравнений по критерию Z-знаков выявил значимость таких результатов на уровне 1 % ($p < 0,01$). К числу показателей, для которых в контроле отмечалось снижение, относились концентрации НА (76,4 %), ДОФУК (81,1 %), ГВК (58,5 %), 3-МТ (66,6 %), 5-ОТ (96,2 %) и соотношение ДОФУК/ДА (97,3 %). Остальные индексы были незначительно повышены.

В гипоталамусе к 5-месячному возрасту концентрации НА, ДА, ДОФУК, ГВК и 3-МТ существенно снижались как у контрольных (до 56,1, 44,6, 25,4, 19,2, 35,1 % соответственно), так и у облучённых животных (до 52,4, 41,1, 19,3, 13,2 и 17,2 %). При этом изменение содержания 3-МТ у контрольных крыс было значимым на уровне выраженной тенденции. Соотношение ДОФУК/ДА понижалось на уровне тенденции лишь в группе облучения (до 37,1 %), тогда как в контроле уменьшение этого показателя до 46,0 % было незначительным. Индекс ГВК/ДА, наоборот, снижался существенно только у животных, не подвергавшихся воздействию γ -квантов (до 45,6 %). При этом снижение было значимым на уровне выраженной тенденции. У облучённых крыс уменьшение ГВК/ДА до 23,9 % было незначительным. Воздействие радиации приводило к существенному снижению концентрации 5-ОТ с возрастом до 71,9 %, в то время как в контроле содержание 5-ОТ уменьшалось незначительно (до 88,6 %). Уровень 5-ОИУК менялся незначительно в обеих группах: у ложнооблучённых крыс повышался до 112,8 %, после облучения γ -квантами снижался до 74,7 %. В 5-месячном возрасте у контрольных животных наблюдалась выраженная тенденция к повышению оборота 5-ОТ, оценённого по индексу 5-ОИУК/5-ОТ, величина которого возрастала до 127,6 % по отношению к 3-месячному показателю. Воздействие радиации не приводило к повышению оборота 5-ОТ на этом временном промежутке: соотношение 5-ОИУК/5-ОТ почти не изменялось и к 5-месяцам составляло 106,5 %. Сравнение общего характера динамики обмена в гипоталамусе выявило значимые различия между группами контроля и облучения: действие γ -квантов вызывало однонаправленное снижение 9 из 10 исследованных показателей. Эти изменения были статистически значимыми по критерию Z-знаков на уровне 5 % ($p < 0,05$). В кон-

троле столь существенной однонаправленности не отмечалось.

В стриатуме контрольных и облучённых крыс не было обнаружено статистически достоверных изменений с возрастом. Различия между группами животных касались лишь общего характера полученных результатов: после облучения большее количество показателей демонстрировало повышение (7 из 10) по сравнению с контролем (2 из 10). Однако необходимый уровень значимости по критерию Z-знаков в этом случае не достигался.

Кроме динамики нейромедиаторного обмена в работе исследованы изменения, наблюдаемые в первой и второй временной точке в отдельности. Для этой цели между собой сравнивались данные контроля и облучения 30-х (группы 3 и 1) и 90-х (группы 4 и 2) сут. Через 30 сут после облучения существенные различия между контрольными и облучёнными животными были зафиксированы лишь в гиппокампе, где в группе, подвергавшейся воздействию радиации, наблюдалось однонаправленное снижение 9 из 10 показателей. Эти результаты были статистически значимы по критерию Z-знаков ($p < 0,05$). К 90-м сут такая однонаправленность в гиппокампе не сохранялась. Во второй временной точке существенные изменения отмечались в гипоталамусе и, менее значимые, – в префронтальной коре и стриатуме. В гипоталамусе к 90-м суткам однонаправленно снизились 9 из 10 показателей обмена. Статистический анализ по критерию Z-знаков подтвердил неслучайный характер таких изменений ($p < 0,05$). В префронтальной коре наблюдалась лишь тенденция к снижению оборота 5-ОТ, оценённого по показателю 5-ОИУК/5-ОТ. В стриатуме было зафиксировано некоторое повышение уровня 3-МТ, изменение которого было значимо на уровне выраженной тенденции.

Обсуждение

При оценке поздних эффектов облучения важным является учёт суперпозиции возрастного и радиационного факторов. Возрастные изменения обмена нейромедиаторов проявляются на различных уровнях организации мозга. При этом меняются многие физиологические показатели, связанные с работой медиаторных систем: происходит потеря нейронов [26], развивается общая атрофия [27, 28], нарушаются механизмы синаптической передачи [29], функции поведения, памяти, обучения и др. [30–33]. В нашей работе исследовалось влияние радиационного фактора, представленного γ -квантами ^{60}Co , на динамику изменений в работе одновременно трёх нейромедиаторных систем крыс – НА, ДА и 5-ОТ. Обмен моноаминов и их метаболитов определялся в четырёх структурах мозга (префронтальная кора, гипоталамус, стриатум, гиппокамп), принимающих активное участие в управлении различными поведенческими реакциями животных.

Показано, что в префронтальной коре воздействие γ -квантов ускоряет снижение уровня ДОФУК, которое в норме наблюдается после достижения животными трёхмесячного возраста [34]. Достоверное уменьшение концентрации ДОФУК к 5-месячному возрасту указывает на ускоренное снижение активности ДА системы у облучённых крыс по сравнению с контрольными. Характер ДА-ергической медиации в группе облучения отличался и по другим показателям: у контрольных животных со временем существенно снижалась концентрация ГВК, однако после воздействия γ -квантов не было выявлено существенных отклонений. Величины отношений метаболитов к медиатору тоже различались: в группе контрольных животных снижался показатель ГВК/ДА, у облучённых крыс – ДОФУК/ДА.

С учётом того, что в норме с возрастом происходит увеличение активности катехоламин-разрушающих ферментов, в особенности моноаминоксидаз (МАО) и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), полученные результаты могут свидетельствовать об угнетении активности МАО-А после воздействия радиации, что приводит к изменению баланса в метаболизме ДА в пользу путей ДА $\rightarrow$ 3-МТ и ДОФУК $\rightarrow$ ГВК, которые зависят от работы КОМТ. Существенное понижение уровня 5-ОИУК, наблюдаемое в контроле к 5 месяцам, и отсутствие таких изменений у облучённых животных на фоне одинакового увеличения концентрации 5-ОТ в обеих группах может свидетельствовать о снижении активности МАО-В после воздействия γ -квантов. Сравнение полученных при γ -облучении данных с результатами наших предыдущих работ по воздействию ядер углерода (^{12}C , энергия – 500 МэВ/нуклон, доза – 1 Гр) [19, 20] указывает на определённые различия в динамике метаболизма. В частности, после воздействия ионов ^{12}C дополнительно нарушалось нормальное возрастное снижение уровня НА и соотношения 5-ОИУК/5-ОТ, что указывает на более выраженный эффект от воздействия тяжёлых заряженных частиц.

В гиппокампе обмен нейромедиаторов у γ -облучённых и контрольных животных различался по показателям, характеризующим работу 5-ОТ системы. В группе контроля уровни 5-ОИУК и 5-ОИУК/5-ОТ увеличивались к 5-месячному возрасту по сравнению с 3-месячным, что согласуется с результатами других авторов [34]. У облучённых крыс обмен 5-ОТ замедлялся, что выражалось в отсутствии существенных изменений по показателям 5-ОИУК и 5-ОИУК/5-ОТ со временем. Найденные различия могут указывать на ингибирование активности МАО-В с возрастом после воздействия γ -квантов. Отмеченное нами однонаправленное увеличение всех исследованных показателей после облучения, вероятно, связано с избыточной активацией НА, ДА и 5-ОТ систем в гиппокампе в ответ на действие радиации. Такой характер изменений может быть обусловлен повышенным выбросом исследуемых веществ в связи с реализацией компенсаторно-восстановитель-

ных механизмов в ответ на нарушения, возникшие под влиянием γ -квантов. Анализ различий между воздействием ионов ^{12}C и γ -квантов и показывает, что при воздействии последних отсутствует сколь либо значимое замедление метаболизма 5-ОТ, оценённое по показателю 5-ОИУК/5-ОТ и наблюдавшееся при облучении тяжёлыми заряженными частицами.

В гипоталамусе временные изменения уровней НА, ДА, ДОФУК, ГВК и 3-МТ имели схожий характер в контроле и после воздействия γ -квантов: концентрации названных веществ существенно снижались у 5-месячных крыс по сравнению с 3-месячными. При этом оборот ДА, измеренный по показателям ДОФУК/ДА и ГВК/ДА, отличался в разных группах и изменялся таким же образом, как и в префронтальной коре: ДОФУК/ДА значительно снижался после облучения, ГВК/ДА – только в контроле. Полученные результаты свидетельствуют о вероятном смещении баланса в метаболизме ДА в пользу КОМТ-зависимых путей при угнетении активности МАО-А.

Кроме того, γ -облучение приводило к изменению динамики обмена 5-ОТ: в группе контроля его концентрация снижалась к 5 мес несущественно, в то время как у облучённых животных она значимо понижалась. Выявленные различия могут указывать на более существенное подавление синтеза 5-ОТ с возрастом у крыс, подвергавшихся воздействию γ -квантов. При этом изменение оборота 5-ОТ, который существенно повышался со временем в контроле и практически не изменялся после γ -облучения, вероятно, свидетельствует об усилении у облучённых животных захвата внеклеточного серотонина и его утилизации путём окислительного дезаминирования. Анализ по критерию Z-знаков выявил однонаправленное снижение большинства исследованных показателей у облучённых животных в отличие от контрольных. Эти результаты свидетельствуют об ускорении возрастных изменений в НА, ДА и 5-ОТ системах после воздействия радиации. Сравнение абсолютных значений показателей в гипоталамусе указывает на более интенсивное снижение метаболизма моноаминов у облучённых крыс, что может свидетельствовать одновременно об угнетении синтеза НА и ДА, а также об уменьшении активности катехоламин-разрушающих ферментов. В гипоталамусе основным отличием от воздействия ионов ^{12}C было наличие у γ -облучённых животных изменений по показателям 5-ОТ и ДОФУК/ДА, что, вероятно, является следствием активной работы компенсаторно-восстановительных механизмов, не подавленных облучением, как в случае воздействия тяжёлых заряженных частиц.

Отсутствие значимых временных изменений в стриатуме контрольных животных согласуется с экспериментальными данными других авторов, показавших, что концентрации НА, ДА и 5-ОТ нарастают к трехмесячному возрасту и сохраняются на прежнем уровне до 12 мес [34]. При этом облучение γ -квантами не вызывало значимых отклонений от нормы, что сви-

детельствует об устойчивости метаболических путей стриатума к воздействию редкоионизирующих излучений в дозах порядка 1 Гр. Однако при облучении ионами ^{12}C была выявлена выраженная тенденция к возрастному увеличению концентрации 5-ОТ вместе с некоторым повышением уровней ДА и ДОФУК. Учитывая, что в нормальных условиях повышение концентрации 5-ОТ приводит к усилению высвобождения ДА в стриатуме [35], полученные результаты могут свидетельствовать о возрастной активации 5-ОТ рецепторов в ответ на воздействие ионов ^{12}C . При этом степень выраженности таких изменений стриатуме, по-видимому, зависит от ЛПЭ частиц, и при больших значениях не исключено более выраженное проявление таких эффектов, связанных с 5-ОТ-зависимым изменением уровня ДА и его метаболитов в стриатуме.

При исследовании изменений, наблюдаемых в первой и второй временной точке в отдельности, обнаруженные факты свидетельствуют о различном характере воздействия γ -излучения на разные структуры. Так, в гиппокампе однонаправленное снижение показателей метаболизма на 30-е сут и отсутствие таких изменений в 90-суточный период указывает на проявление эффекта в более ранние сроки после облучения. Позднее возникшие в гиппокампе нарушения нивелируются. При этом вероятно участие некоторых компенсаторно-восстановительных механизмов. Не исключено, что восстановление в гиппокампе может происходить за счёт наличия в нём участков нейрогенеза, позволяющих заместить пул потерянных или повреждённых радиацией нейронов.

В гипоталамусе, где процессы нейрогенеза не реализуются, наблюдается обратная ситуация, и нарушения усиливаются со временем. Об этом свидетельствует значимое однонаправленное снижение показателей метаболизма на 90-е сут при отсутствии таких изменений в 30-суточный период. В префронтальной коре и стриатуме γ -облучённых животных общий характер нейромедиаторного обмена слабо отличался от контроля в обеих временных точках. Различия на уровне выраженной тенденции наблюдались только на 90-е сутки после облучения и затрагивали лишь по одному показателю в каждой из этих структур: в префронтальной коре – оборот 5-ОТ, в стриатуме – уровень 3-МТ. Сопоставление полученных результатов с данными о динамике обмена позволяет заключить, что в префронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе воздействие γ -квантов слабо влияет на общую направленность изменений после облучения, однако в возрастном аспекте характер метаболизма нейромедиаторов меняется по многим параметрам.

Сравнение полученных данных с результатами наших предыдущих работ [19, 20], где нейромедиаторный обмен исследовался после облучения ускоренными ионами углерода, показывает, что влияние γ -квантов на динамику метаболизма менее существенно по сравнению с тяжёлыми ядрами. Во всех исследованных структурах отличия от контроля были существеннее

у животных, облучённых ионами ^{12}C . У крыс, подвергавшихся воздействию γ -квантов, общее количество показателей, значимо менявшихся с возрастом, было сопоставимо с контролем; различался лишь характер наблюдаемых изменений. При оценке изменений в первой и второй временной точке в отдельности, общее число статистически значимых различий также было выше в случае облучения ионами ^{12}C . Такие результаты согласуются с наблюдениями других авторов, указывающих на более выраженные радиационные эффекты в ЦНС при действии тяжёлых заряженных частиц в сравнении с электромагнитными видами излучений в тех же дозах [8, 13, 14].

После облучения ядрами ^{12}C многие показатели метаболизма моноаминов не снижались с возрастом в той мере, в которой это происходило в контроле или после γ -облучения. Вероятно, в случае воздействия ионов углерода в отдельных структурах идёт более интенсивный выброс некоторых медиаторов в пострadiационный период, что может быть обусловлено активной реализацией компенсаторно-восстановительных механизмов. Это приводит к отсутствию нормального снижения концентраций веществ с возрастом, по крайней мере, в исследованный временной период. Не исключено, что на более длительных временных интервалах по завершении восстановительных процессов, запускаемых ядрами ^{12}C , будет наблюдаться усиленное снижение уровней медиаторов, т.е. в целом действие ионов углерода может усугублять дегенеративные возрастные процессы в мозге.

В целом, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что облучение γ -квантами в дозах порядка 1 Гр приводит к некоторой модификации динамики нейромедиаторного обмена у молодых крыс по крайней мере в течение двухмесячного периода, однако эти изменения носят менее выраженный характер, чем при воздействии ускоренных тяжёлых ионов в той же дозе.

Заключение

Результаты сравнения эффектов от облучения ионами ^{12}C и γ -квантами имеют значение для ряда научно-практических задач, к числу которых следует отнести, прежде всего, вопросы лучевой терапии опухолей головного мозга. С одной стороны, применение тяжёлых ионов позволяет выполнять более эффективное и точное облучение локального объёма опухоли, снижая при этом вероятность повреждения соседних структур мозга. Однако в областях, подвергающихся воздействию тяжёлых ядер, более вероятно развитие нейродегенеративных процессов, что может привести к более серьёзным нарушениям функций облучённых структур. Таким образом, различия в характере воздействия ионов ^{12}C и γ -квантов на разные отделы мозга могут иметь значение при выборе метода лучевой терапии и прогнозировании возможных последующих осложнений со стороны ЦНС, ассоциированных с функциями конкретных структур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьев Ю.Г., Ушаков И.Б., Красавин Е.А. и соавт. Космическая радиобиология за 55 лет (к 50-летию ГНЦ РФ-ИМБП РАН). – М.: Экономика. 2013. 303 с.
2. Yin E., Nelson D.O., Coleman M.A. et al. Gene expression changes in mouse brain after exposure to low-dose ionizing radiation // *Int. J. Radiat. Biol.* 2003. Vol. 79. P. 759–775.
3. Sanchez M.C., Benitez A., Orloff L., Green L.M. Alterations in glutamate uptake in NT2-derived neurons and astrocytes after exposure to gamma radiation // *Radiat. Res.* 2009. Vol. 171. P. 41–52.
4. Britten R.A., Davis L.K., Johnson A.M., et al. Low (20 cGy) doses of 1 GeV/u (56)Fe-particle radiation lead to a persistent reduction in the spatial learning ability of rats // *Radiat. Res.* 2012. Vol. 177. P. 146–151.
5. Monje M.L., Mizumatsu S., Fike J.R., Palmer T.D. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8. P. 955–962.
6. Mizumatsu S., Monje M.L., Morhardt D.R. et al. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of x-irradiation // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. P. 4021–4027.
7. Acharya M.M., Christie L.A., Lan M.L. et al. Human neural stem cell transplantation ameliorates radiation-induced cognitive dysfunction // *Cancer Res.* 2011. Vol. 71. P. 4834–4845.
8. Cucinotta F.A., Alp M., Sulzman F.M., Wang M. Space radiation risks to the central nervous system // *Life Sci. Space Res.* 2014. Vol. 2. P. 54–69.
9. Ballesteros-Zebadúa P., Chavarria A., Celis M.A. et al. Radiation-induced neuroinflammation and radiation somnolence syndrome // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2012. Vol. 11. P. 937–949.
10. Kyrkanides S., Moore A.H., Olschowka J.A. et al. Cyclooxygenase-2 modulates brain inflammation-related gene expression in central nervous system radiation injury // *Mol. Brain Res.* 2002. Vol. 104. P. 159–169.
11. Moore A.H., Olschowka J.A., Williams J.P. et al. Regulation of prostaglandin E2 synthesis after brain irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 62. P. 267–272.
12. Hwang S.Y., Jung J.S., Kim T.H. et al. Ionizing radiation induces astrocyte gliosis through microglia activation // *Neurobiol. Dis.* 2006. Vol. 3. P. 457–467.
13. Григорьев А.И., Красавин Е.А., Островский М.А. К оценке риска биологического действия галактических тяжёлых ионов в условиях межпланетного полёта // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2013. Т. 99. № 3. С. 273–280.
14. Parihar V.K., Allen B., Tran K.K. et al. What happens to your brain on the way to Mars // *Sci. Adv.* 2015. Vol. 1. № 4. e1400256. P. 1–6.
15. Schindler M.K., Forbes M.E., Robbins M.E. et al. Aging-dependent changes in the radiation response of the adult rat brain // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 70. P. 826–834.
16. Casadesu G., Shukitt-Hale B., Stellwagen H.M. et al. Hippocampal neurogenesis and PSA-NCAM expression following exposure to 56Fe particles mimics that seen during aging in rats // *Exp. Geront.* 2005. Vol. 40. P. 249–254.
17. Joseph J.A., Hunt W.A., Rabin B.M., Dalton T.K. Possible “accelerated striatal aging” induced by 56Fe heavy particle irradiation: Implications for manned space flights // *Radiat. Res.* 1992. Vol. 130. P. 88–93.
18. Forbes M.E., Paitsel M., Bourland J.D., Riddle D.R. Early-delayed, radiation-induced cognitive deficits in adult rats are heterogeneous and age-dependent // *Radiat. Res.* 2014. Vol. 182. P. 60–71.
19. Белокопытова К.В., Белов О.В., Кудрин В.С. и соавт. Распределение моноаминов и их метаболитов в структурах головного мозга крыс в поздние сроки после облучения ионами ^{12}C // *Нейрохимия.* 2015. Т. 32. № 3. С. 243–251.
20. Белокопытова К.В., Белов О.В., Кудрин В.С. и соавт. Динамика обмена моноаминов в структурах головного мозга крыс в поздние сроки после облучения ускоренными ионами углерода // *Нейрохимия.* 2016. Т. 33. № 2. С. 147–155.
21. Rabin B.M., Joseph J.A., Shukitt-Hale B., McEwen J. Effects of exposure to heavy particles on a behavior mediated by the dopaminergic system // *Adv. Space Res.* 2000. Vol. 25. P. 2065–2074.
22. Hunt W.A., Joseph J.A., Rabin B.M. Behavioral and neurochemical abnormalities after exposure to low doses of high-energy iron particles // *Adv. Space Res.* 1989. Vol. 9. P. 333–336.
23. Savchenko O.V. Status and prospects of new clinical methods of cancer diagnostics and treatment based on particle and ion beams

- available at JINR. Сообщ. Объед. ин-та ядер. исслед. – Дубна: ОИЯИ. 1996. 40 с.
24. Вагнер Р., Зорин В.П., Йироушек П. и соавт. Физико-дозиметрические измерения на гамма-аппарате РОКУС-М. Сообщ. Объед. ин-та ядер. исслед. – Дубна: ОИЯИ. 1987. 13 с.
 25. Матвеева М.И., Штемберг А.С., Тимошенко Г.Н. и соавт. Влияние облучения ионами углерода ^{12}C на обмен моноаминов в некоторых структурах мозга крыс // Нейрохимия. 2013. Т. 30. № 4. С. 343–348.
 26. Burke S.N., Barnes C.A. Neural plasticity in the ageing brain // Nat. Rev. Neurosci. 2006. Vol. 7. P. 30–40.
 27. Enzinger C., Fazekas F., Matthews P.M. et al. Risk factors for progression of brain atrophy in aging // Neurology. 2005. Vol. 64. P. 1704–1711.
 28. Olesen P.J., Guo X., Gustafson D. et al. A population-based study on the influence of brain atrophy on 20-year survival after age 85 // Neurology. 2011. Vol. 76. P. 879–886.
 29. Barnes C.A. Normal aging: regionally specific changes in hippocampal synaptic transmission // Trends Neurosci. 1994. Vol. 17. P. 13–18.
 30. McEntee W.J., Crook T.M. Cholinergic function in the aged brain: implications for the treatment of memory impairments associated with aging // Behav. Pharmacol. 1992. Vol. 3. P. 327–336.
 31. Lamberty Y., Gower A.J. Age-related changes in spontaneous behavior and learning in NMRI mice from middle to old age // Physiol. Behav. 1992. Vol. 51. P. 81–88.
 32. Rasmussen T., Schliemann T., Sorenson J.C. et al. Memory impaired aged rats: No loss of principal hippocampal and subicular neurons // Neurobiol. Aging. 1996. Vol. 17. P. 143–147.
 33. Miyagawa H., Hasegawa M., Fukuta T. et al. Dissociation of impairment between spatial memory, and motor function and emotional behavior in aged rats // Behav. Brain. Res. 1998. Vol. 91. P. 73–81.
 34. Miguez J.M., Aldegunde M., Paz-Valinas L. et al. Selective changes in the contents of noradrenaline, dopamine and serotonin in rat brain areas during aging // J. Neural Transm. 1999. Vol. 106. P. 1089–1098.
 35. Darbin O., Risso J.-J., Rostain J.-C. Pressure induces striatal serotonin and dopamine increases: a simultaneous analysis in free moving microdialysed rats // Neuroscience Lett. 1997. Vol. 238. P. 69–72.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2017. Vol. 62. № 2

Radiation Biology

DOI 10.12737/article_58f0b9572d7131.31568909

Neuromediator Exchange Dynamics in Rats at Late Periods after Exposure to ^{60}Co γ -Rays

K.V. Belokopytova^{1,2}, O.V. Belov¹, V.N. Gaevsky¹, V.B. Narkevich³, V.S. Kudrin³,
E.A. Krasavin¹, A.S. Bazyan⁴

1. Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia. E-mail: dem@jinr.ru; 2. Institute of Genetics, Physiology and Plant Protection of the Moldovan Academy of Sciences, Chisinau, Moldova; 3. FSBI Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;
4. Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia

K.V. Belokopytova – Junior Researcher; O.V. Belov – PhD in Biology, Head of Sector; V.N. Gaevsky – Leading Engineer;

V.B. Narkevich – PhD in Medicine, Researcher; V.S. Kudrin – PhD in medicine, Head of Laboratory;

E.A. Krasavin – Corr. Member RAS, Acad., D. Sc. Biol., Director of Laboratory; A.S. Bazyan – Prof., D. Sc. Biol., Head of Laboratory

Abstract

Purpose: Estimation of the ^{60}Co γ -ray effect on the neuromediator exchange dynamics in the brain of rats of different age groups.

Material and methods: 20 male Sprague-Dawley rats with the weight of 190–210 g were used in the experiment. At the age of two months, animals were exposed to a single whole-body irradiation with ^{60}Co γ -rays at the dose of 1 Gy. In 30 and 90 days after exposure, rats were killed by decapitation. The animals were tested at three and five months of age, respectively. The neuromediator exchange dynamics was estimated by measuring the concentrations of monoamines (dopamine, noradrenaline, and serotonin) and their metabolites in four brain regions including prefrontal cortex, hypothalamus, hippocampus, and striatum. The levels of substances were assessed using the high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. The results of measurements were statistically analyzed with the one-way analysis of variance (ANOVA).

Results: Although the direct measurements seeking for changes at the same time points revealed a little effect of γ -rays on the monoamine metabolism, age-related dynamics of the neuromediator exchange was affected in many aspects. The most pronounced in alterations in the two-month monoamine exchange dynamics were observed in the prefrontal cortex, hypothalamus and hippocampus. It indicates the sensitivity of these brain structures to the action of γ -rays at doses about 1 Gy. In the prefrontal cortex, hippocampus and hypothalamus, radiation exposure affected dopamine and serotonin regulations in the manner that may indicate suppression of catecholamine degrading pathways dependent on monoamine oxidases A and B against the activation of metabolic processes associated with catechol-O-methyltransferase. The prefrontal cortex and hypothalamus additionally exhibited an accelerated decrease in levels of some neuromediators, as compared to the dynamics normally observed beyond the age of three months. At the same time, our study identified a resistance of striatal metabolic pathways to irradiation with γ -rays at the stated dose. A comparison of the obtained data with results of our previous experiments investigating the action of accelerated carbon ions confirmed our expectations that the effect of γ -rays on the dynamics of the neuromediator exchange is less pronounced than from heavy nuclei.

Conclusion: Made a hypothesis that, in the case of heavy ion exposure, more pronounced alterations in brain mediator systems lead to more intensive compensatory and regenerative processes in them. Consequently, it may change the normal dynamics of neuromediator exchange in the investigated post-irradiation periods and serve a reason not only for decrease but also for an abnormal increase in levels of monoamines and their metabolites after exposure. In general, results of the performed study contribute to understanding the neurotoxic effect of γ -rays in comparison with other radiation modalities that can potentially be useful for predicting late outcomes of cranial radiation therapy.

Key words: central nervous system, ionizing radiations, late effects, monoamines, metabolites

REFERENCES

1. Grigor'ev Yu.G., Ushakov I.B., Krasavin E.A. i soavt. Kosmicheskaya radiobiologiya za 55 let (k 50-letiyu GNC RF-IMBP RAN). – M.: Ekonomika. 2013. 303 s. Pp. 2–12 see P. 11.
13. Grigor'ev A.I., Krasavin E.A., Ostrovskij M.A. K ocenke riska biologicheskogo dejstviya galakticheskikh tyazhyolykh ionov v usloviyah mezhlplanetnogo polyota // Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. 2013. T. 99. № 3. P. 273–280. Pp. 14–18 see P. 11.
19. Belokopytova K.V., Belov O.V., Kudrin V.S. i soavt. Raspreделение monoaminov i ih metabolitov v strukturah golovnogogo mozga krysa v pozdnie sroki posle oblucheniya ionami ^{12}C // Nejrohimiya. 2015. T. 32. № 3. P. 243–251.
20. Belokopytova K.V., Belov O.V., Kudrin V.S. i soavt. Dinamika obmena monoaminov v strukturah golovnogogo mozga krysa v pozdnie sroki posle oblucheniya uskorennyimi ionami ugljeroda // Nejrohimiya. 2016. T. 33. № 2. P. 147–155. Pp. 21–23 see P. 11.
24. Vagner R., Zorin V.P., Jiroushek P. i soavt. Fiziko-dozimetricheskie izmereniya na gamma-apparate ROKUS-M. Soobshch. Ob"ed. in-ta yader. issled. – Dubna: OIYAI. 1987. 13 s.
25. Matveeva M.I., Shtemberg A.S., Timoshenko G.N. i soavt. Vliyanie oblucheniya ionami ugljeroda ^{12}S na obmen monoaminov v nekotorykh strukturah mozga krysa // Nejrohimiya. 2013. T. 30. № 4. P. 343–348. Pp. 26–35 see P. 11.

Abel Julio González

THE DOSE AND DOSE-RATE EFFICIENCY FACTOR (DDREF): UNNEEDED, CONTROVERSIAL AND EPISTEMOLOGICALLY QUESTIONABLE

E-mail: abel_j_gonzalez@yahoo.com, agonzalez@arn.gob.ar

Academician Abel Julio González is representative at UNSCEAR, member of the IAEA' CSS and ex-Vice-Chairman of ICRP and IRPA. Autoridad Regulatoria Nuclear de Argentina (ARN) [Argentine Nuclear Regulatory Authority], Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Abstract

Purpose: The aim of the paper is to review the genesis and evolution of the concept termed *dose and dose rate effectiveness factor* or DDREF, to expose critiques on the concept and to suggest some course of action on its use.

Material and methods: Mainly using the UNSCEAR reporting and ICRP recommendations as the main reference material, the paper describes the evolution (since the 70's) of the conundrum of inferring radiation risk at low dose and dose-rate. People are usually exposed to radiation at much lower doses and dose rates than those for which quantitative evaluations of incidence of radiation effects are available – a situation that tempted experts to search for a factor relating the epidemiological attribution of effects at high doses and dose-rates with the subjective inference of risk at low doses and dose-rates. The formal introduction and mathematical formulation of the concept by UNSCEAR and ICRP (in the 90's), is recalled. It is then underlined that the latest UNSCEAR radiation risk estimates did not use a DDREF concept, making it *de facto* unneeded for purposes of radiation risk attribution. The paper also summarizes the continuous use of the concept for radiation protection purposes and related concerns as well as some current public misunderstandings and apprehension on the DDREF (particularly the aftermath of the Fukushima Dai'ichi NPP accident). It finally discusses epistemological weaknesses of the concept itself.

Results: It seems that the DDREF has become superseded by scientific developments and its use has turned out to be unneeded for the purposes of radiation risk estimates. The concept also appears to be arguable for radiation protection purposes, visibly controversial and epistemologically questionable

Conclusions: It is suggested that: (i) the use of the DDREF can be definitely abandoned for radiation risk estimates; (ii) while recognizing that radiation protection has different purposes than radiation risk estimation, the discontinuation of using a DDREF for radiation protection might also be considered; (iii) for radiation exposure situations for which there are available epidemiological information that can be scientifically tested (namely which is confirmable and verifiable and therefore falsifiable), radiation risks should continue to be *attributed* in terms of *frequentistic* probabilities; and, (iv) for radiation exposure situations for which direct scientific evidence of effects is unavailable or unfeasible to obtain, radiation risks may need to be *inferred* on the basis of indirect evidence, scientific reasoning and professional judgment aimed at estimating their plausibility in terms of *subjective* probabilities.

Key words: DDREF, low-dose, low-dose-rate, radiation-risk, linear-relationship, threshold-dose

Поступила: 13.02.2017. Принята к публикации: 03.04.2017

1. Purpose

The paper is aimed at reviewing the genesis and evolution of the concept termed *dose and dose rate effectiveness factor* (which is usually represented in all languages by the English acronym, DDREF). It will expose critiques on the concept and to suggest some course of action on its use¹.

The concept had been internationally introduced more or less simultaneously in the 90's by the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR [USCEAR, 1993] and the International Commission on Radiological Protection, ICRP [ICRP, 1991]. It should be emphasized, however, that the aims of UNSCEAR and ICRP in defining a DDREF were subtly different: while UNSCEAR used the concept for estimating risk of radiation exposure globally, ICRP recommended its use for purposes of radiation protection.

UNSCEAR and ICRP references to radiation health effects and risk were based on the available scientific

information at high doses and dose rates and on the epidemiological studies based on that information. But such information was not sufficient for estimating unequivocally effects and risk at low doses and dose rates and, in particular, for estimating the presence of a threshold of dose below which effects will not occur².

The original call for a 'reduction factor', conceptually similar to what would become the DDREF, mainly aroused from the perceived need of estimating radiation risk at low dose and dose-rate on the base of the available factual information on radiation risk, which was assessed from exposures at high dose and dose-rate. While estimates of radiation health effects come largely from epidemiological studies involving exposures at high doses and dose rates, people are usually exposed to radiation at much lower levels. At low doses and dose rates epidemiological evidence is not available, and biological indicators of radiation-induced health effects associated to low doses exposures do not exist.

Thus, the issues of estimating risk at low doses from data available at high doses and the related DDREF concept have both a rather prolonged history. The first objective of this paper is to scrutinize that saga. This will facilitate to arrive to the ultimate objective of the paper: suggesting a future for the DDREF.

¹ Similar concepts were used by other relevant bodies, including the United States National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) [NCRP, 1980], the Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation of the National Research Council of the United States [NAS, 2006], the United States Nuclear Regulatory Commission [USNRC, 2005], and the (former) United Kingdom National Radiological Protection Board [NRPB 1988]. Since its inception the concept has been submerged in confusing terminology. It has been termed low-dose effectiveness factor (LDEF), dose-rate effectiveness factor (DREF), protraction factor, linear extrapolation overestimation factor, linear risk overestimation factor, low-dose extrapolation factor, risk ratio ... etc [Rühm, 2015]. It was introduced by NCRP as DREF, although it used the term 'protraction factor' rather than DREF when the exposure extended over the lifetime, and in particular, when the effect was on life shortening. The names 'linear extrapolation overestimation factor (LEOF)' and the 'low dose extrapolation factor (LDEF)' were used in the literature [Pierce, D.A. and M. Vaeth, 1989].

² Since the problem started to be addressed, it was considered that proving or disproving the possible presence of a threshold dose, below which radiation effects could not occur, on the basis of epidemiological studies, was likely to be impossible due to statistical uncertainties in both the spontaneous and induced incidences of the effects. In confronting this difficulty, it was necessary to rely on general biological information and it was presumed that cellular targets exposed to ionizing radiation could be altered by single ionizing events, that such damage was unlikely to be error-free and that it may ultimately give rise to a health effects, and that, therefore, there might not be a dose or dose-rate threshold for such effects.

2. Material and methods

The UNSCEAR reporting and the ICRP recommendations are to be used as the main reference material. From 1958 to 1988, UNSCEAR reports had already included extensive discussions on the conundrum of deriving inference of radiation risk at low doses and dose rates from the incidence of radiation health effects resulting from epidemiological studies of radiation exposure situations involving high doses and dose rates. [UNSCEAR, 1958, 1962, 1964, 1969, 1972, 1977, 1982, 1986 and 1988]. Since the early 70's [ICRP, 1977] ICRP was also concerned with the same issue but for the different purpose of radiation protection. In 1980, a concept similar to the DDREF was introduced at the national level [NCRP, 1980]. The 1993 UNSCEAR report and the ICRP Publication 60 would finally introduce formally the DDREF concept at the international level [UNSCEAR, 1993] [ICRP, 1990]. The 1996 UNSCEAR report made extensive references to DDREF but did not use it [UNSCEAR, 1996]. The latest UNSCEAR reporting on radiation risk did not use the DDREF concept for purposes of risk estimation [UNSCEAR, 2010, 2012, 2014]. The latest ICRP recommendations continue to use the concept for purposes of radiation protection [ICRP, 2003].

On the basis of these reference materials, the paper will follow the method of reviewing the genesis, evolution, formal introduction, mathematical formulation, quantification and a critique of the DDREF, including its eventual obsolescence, for purposes of estimating attributable risk and for purposes of radiation protection, as well as some other difficulties with the concept.

2.1. Genesis

The UNSCEAR struggle for understanding risk at low doses can be traced back to 1958, when it recognized that knowledge of effects at low radiation levels was lacking in quantity and quality, and that understanding of the basic mechanisms of damage produced at very low doses was needed [UNSCEAR, 1958].

In 1962 UNSCEAR was already expecting proportionality between doses and the incidence of malignancies 'down to the lowest doses' on the base of theoretical considerations and experimental data from cells and animals [UNSCEAR, 1962].

In 1964 occurs a first confusion between the UNSCEAR terms of reference and radiation protection. UNSCEAR confirms the use of radiation protection quantities for its estimates and indicates that linearity is the only approach which allows the use of mean doses in estimating risks, although recognizing that the assumption would likely result in overestimation of risk. [UNSCEAR, 1964].

In 1969, biological dosimetry is high in the agenda. A dose relationship for chromosomal aberrations is established and UNSCEAR introduces a warning that will reappear over the years: while the incidence of chromosome aberrations and that of tumors both seems to increase with increasing dose, but the relationship between the two effects is complex. [UNSCEAR, 1969]

In 1972 UNSCEAR had reported that the initial slope of the dose response was estimated to be lower than the slope at higher doses by a factor of about 2.5. UNSCEAR based that

judgment on the analysis of data for leukaemia induction (all types of leukaemia pooled) in main cohort of survivors of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki, termed the Life Span Study (LSS) [UNSCEAR, 1972].

At that time, ICRP was struggling in finding a paradigm to deal with radiation protection at low doses [ICRP, 1977]. ICRP was then considering effects defined according to the assumption that the probability of an effect occurring, rather than its severity could be regarded as a function of dose, without threshold, which were termed 'stochastic' effects. Unfortunately it was not clarified at the time that the qualifier 'stochastic' was use in reference to the randomness of the manifestation of the effect rather than of its generating event (these communication lapses would produce problems of interpretation). At the dose range involved in radiation protection, ICRP assumed that hereditary effects (namely, radiation induced health effect that occurs in a descendant of the exposed person) were stochastic, that some somatic effects (namely, radiation induced health effect that occurs in the exposed person) were considered stochastic and that, of these, carcinogenesis was considered to be the chief somatic risk of irradiation at low doses and therefore the main problem in radiation protection. [ICRP, 1977 (\$6)]

Already at those early times, ICRP warned that the relationship between the dose received by an individual and any particular biological effect induced by irradiation was a complex matter on which much further work was needed. Then, ICRP prematurely recognized that, regarding stochastic effects and for radiation protection purposes, it was necessary to make *certain simplifying assumptions*, one being that, within the range of exposure conditions usually encountered in radiation work, *a linear relationship without threshold should be assumed between dose and the probability of an effect*. The ICRP then introduced a major warning: the simple summation of doses received by a tissue or organ as a measure of the total risk, and the calculation of the collective dose, as an index of the total detriment to a population, are valid *only on the basis of this assumption* and that the severity of each type of effect is independent of dose [ICRP, 1977)]. **This would become the basic radiation protection paradigm for years to come.**

Under the adopted paradigm, it was clear that the added risk from a given dose increment will depend on the slope of the dose-response relationship. At that time ICRP considered the dose-response relationship for stochastic processes to be in fact 'highly sigmoid' and thus, 'the risk from low doses could be overestimated by making a linear extrapolation from data obtained at high doses. ICRP then considered that there were radiobiological grounds for assuming that the dose-response curve for low-LET radiation will generally increase in slope with increasing dose and dose rate, over the absorbed dose range up to a few gray. The ICRP then introduced the mathematical formulation that will then be after many years used to define the DDREF, by indicating that for many effects studied experimentally, the response in this range could be represented by an expression of the form:

$$E = aD + bD^2 \quad (1)$$

Where:

E denotes the effect, and D the dose;

" a " and " b " are constants;

the quadratic term would 'predominate at high absorbed doses (generally above one gray) and high absorbed-dose rates (of the order of one gray per min), and;

the linear term and the slope that it represents come to 'predominate as the dose and dose rate are reduced'. [ICRP, 1977 (§ 28)]

ICRP then warned that, although a relationship of this form has been documented for a variety of effects, the relative values of the parameters " a " and " b " vary from one observation to another. ICRP concluded then that 'the extent to which the relationship may differ for other situations remains to be determined'. For human populations in particular, knowledge of dose-response relationships was too limited to enable confident prediction of the shapes and slopes of the curves at low doses and low dose rates. Nevertheless, ICRP indicated, in a few instances risk estimates can be based on results of irradiation of human populations involving single absorbed doses, of the order of 0.5 Gy or less, or to such doses repeated at intervals of a few days or more. In such cases it can be reasonably assumed that the *frequency* per unit absorbed dose of particular harmful effects resulting from such exposures is not likely to overestimate greatly the *frequency* of such effects in the dose range of concern in radiation protection, even though the latter may be received at much lower dose rates [ICRP, 1977 (§ 28)]. It is interesting to note that even at those early times ICRP made clear that the probabilities being searched were frequentistic probabilities.

Unsurprisingly, ICRP made then a fundamental warning indicating that 'in many instances, however, risk estimates depend on data derived from irradiation involving higher doses delivered at high dose rates' and that 'in these cases, it is *likely* that the *frequency* of effects per unit dose will be lower following exposure to low doses or to doses delivered at low dose rates, and it may be appropriate, therefore, **to reduce these estimates by a factor to allow for the probable difference in risk**'. [ICRP, 1977 (§ 29)]

Without naming it, ICRP thus introduced for the first time the concept of DDREF at the international level. Moreover, the ICRP made clear that its recommended 'risk factors' have therefore been chosen as far as possible to apply in practice for the purposes of radiation protection.

ICRP also introduced a further hypothesis, namely that 'the use of linear extrapolations, from the frequency of effects observed at high doses, may suffice to assess an upper limit of risk, with which the benefit of a practice, or the hazard of an alternative practice-not involving radiation exposure-may be compared'. However, ICRP indicated, 'the more cautious such an assumption of linearity is, the more important it becomes to recognize that it may lead to an overestimate of the radiation risks, which in turn could result in the choice of alternatives that are more hazardous than practices involving radiation exposures'. Thus, ICRP warned that in the choice of alternative practices, 'radiation risk estimates should be used only with great caution and with explicit recognition of the possibility that the actual risk at low doses may be lower than that implied by a

deliberately cautious assumption of proportionality'. [ICRP, 1977 (§ 30)].

As the ICRP recommendations were being published in 1977, UNSCEAR addressed a number of similar estimates in its 1977 UNSCEAR Report. These can be summarized as follows: there was an increasing incidence of health effects with increasing dose up to a maximum, with a subsequent decline at higher doses, with assumed dose-response function with a number of common features including that data obtained from experimental animals appeared to be consistent with radiobiological effects occurring in single cells, such as cell killing, induction of mutations and chromosome aberrations. As a result there was an early recognition that: (i) information was needed on the extent to which both total dose and dose rate influence the induction of health effects in exposed individuals; and, (ii) the two features of the dose response that are most important for evaluation of the risk at low doses are the possible presence of a threshold dose, below which the effects could not occur, and the shape of the dose response [UNSCEAR, 1977 (particularly, Annex G, § 317 and 318)].

The 1977 UNSCEAR reporting inform of reduction factors ranging from 2 to 20 but noted that the LSS data suggested a reduction factor of 2 for the risk coefficient at lower doses as compared with that at the higher doses. Furthermore, in its final estimates, UNSCEAR then adopted a 'reduction factor' of 2.5 for estimating risk at low doses and low dose rates when extrapolating from high dose and dose-rate studies. An important conclusion of the UNSCEAR 1977 report is that the only secure basis for quantitative estimates of the *frequency* with which harmful effects may be produced in man must depend upon surveys of human populations who have been exposed to known doses of radiation. While obvious, this important consideration was not always taken into account seriously.

In summary, already in the early 70's, UNSCEAR discussed the conundrum of estimating risk at low dose and dose-rates from data at high dose and dose-rate and ICRP introduced a *factor for radiation protection purposes* to reduce estimates of *frequencies of effects* at high doses to allow for the probable difference in *risk at low doses*.

2.2. Evolution

The 80's was a time of reflection in relation of what it was going to be the evolution of the DDREF concept. The history was summarized in ICRP Publication 60 [ICRP, 1991 (§B55 et seq)]. Experimental information on dose-response relationships and the influence of dose rate had been comprehensively reviewed in a report by the National Council on Radiation Protection and Measurements [NCRP, 1980]. The general conclusion was that the shape of the dose-response relationship for high doses, at high dose rate was likely to be linear-quadratic in form in most biological systems. Thus, the basic paradigm that had been presented by ICRP a decade before was consolidated and will dominate in years to come was generated at the time. For exposure to low doses at low dose rate, the response was considered to be often effectively linear as is to be expected for a linear-quadratic response at low dose. In the linear-quadratic form, $E = aD + bD^2$, the effect initially

increases linearly with dose i.e. the effect per unit dose $E/D = a$ is constant. Thereafter, the effect would increase more rapidly, i.e. the effect per unit dose increases linearly, as the quadratic term becomes operative ($E/D = bD$). At higher doses still, the effectiveness often declines again due to the effect of cell killing reducing the number of cells at risk. In the linear-quadratic equation, the ratio of the parameters for the linear and quadratic terms, a/b , has the dimension of dose and its value reflects the respective contributions of the linear and the quadratic term. Thus if $a/b = 1$ Gy, at 1 Gy the contributions to the response of the linear and quadratic terms would equal.

The NCRP thus defined a *dose-rate-effectiveness factor* (DREF), as the ratio of the slope of the linear no threshold fit to high dose, high dose-rate data, to the slope of the linear no threshold fit to low dose, low dose-rate data, and concluded that the $DREF = 1 + b/a D$. This will be the basis for the mathematical formulation of the DDREF that will be developed by UNSCEAR (see hereinafter) and of the surprising conclusion that the observed DREF in experimental situations would not be constant but depend on the dose range and the dose rate range over which the studies are performed. It would be smaller if these ranges are small. At the maximum in the dose-response relationship, which bends over due to cell killing, the DREF would also be a maximum. The NCRP report provided tables of data on DREF values in a wide variety of experimental biological systems, including tumours and life-shortening in animals. The NCRP concluded that values of DREF in experimental systems varied between 2 and 10 for individual tumour types and for life shortening in animals, as well as for a variety of other experimental endpoints.

Meanwhile, in 1982, UNSCEAR indicated some inconsistent outcomes in radiation risk estimates, but concluded that the overwhelming body of evidence at that time showed that at high doses of low LET radiation there was a life shortening essentially caused by an increased incidence of tumours. The effect of dose and dose rate, on the life-span shortening reported presented some conflicting results. By pooling many series of studies, an apparently linear relationship was obtained, which was understood to imply no dose-rate dependence, but the data could also be fitted with a linear-quadratic relationship, which would be consistent with the observation of a dose-rate effect [UNSCEAR, 1982].

In 1986, UNSCEAR reviewed evidence at the sub-cellular and cellular levels relevant to assessing the possible nature of the dose-response relationships for cancer initiation by radiation, studied how the initiation of cancerous clones and their progression to clinical tumours may affect the shape of the dose-response relationship and, examined various models of cancer induction and tested them for compatibility with epidemiological and experimental findings [UNSCEAR, 1986 (Annex B: Dose-response relationships for radiation-induced cancer)]. Three basic non-threshold models of the effect of radiation as a function of dose were considered with respect to both cellular effects and to cancer induction: the linear, the linear-quadratic and the pure quadratic models. UNSCEAR concluded that the vast majority of dose-response curves

for induction of point mutations and chromosomal aberrations by low-LET radiation could be represented by a linear-quadratic model at low to intermediate doses; for high-LET radiation, after correction for cell killing, a linear model usually applied. In sum, after reviewing the available data again, in 1986 UNSCEAR came to the conclusion (based essentially on the same sources of experimental information) that responses at low dose and dose rate were less than those at high dose and dose rate by a factor of up to perhaps 5.

In 1988 UNSCEAR warned that assessment of the effects of low dose is clouded by the need for large samples, the difficulty of accurately estimating exposure and the growing importance of extraneous sources of variation and that precise direct estimation requires impracticably large samples, concluding that estimates of low-dose risks based largely on high-dose data must depend heavily on the assumptions about the shape of the dose-response curve and are, of necessity, no better than the applicability of the model used, suggesting that resolution of these difficulties would not be easy [UNSCEAR, 1988 (Annex F, particularly §68)]. In sum, while UNSCEAR at the time did not re-evaluate the data, it suggested the use of a factor of between 2 and 10, the implication being that the effect varied for different types of tumours.

During that decade many papers were published on matters associated with the DDREF concept, which were summarized by ICRP [ICRP, 1991 (§B55 et seq)]. In a report, experimental information included data on life-shortening and transformation in animal experiments, confirming reduction factors in the range of 2 to 10 [Liniecki, 1989]. Another report informed a maximum DREF of 5 for radiation-induced life-shortening due to tumours in mice after single, fractionated and continuous exposures [Thomson and Grahn, 1989]. Information on the A-bomb survivors for leukaemia suggested that the dose response fitted a linear-quadratic relationship best with an equivalent DREF of about 2 [NAS, 1990]. According to this reporting, for the solid cancers taken together, linearity provided the best fit [NAS, 1990] but individual tumour types show some differences in the slope of the dose response. A reanalysis however suggested that there was little difference in dose-response relationship for any of the different cancer sites including leukaemia, concluding that a DREF of up to 2 would be possible from the A-bomb survivor data but greater than 2 would be difficult to justify [Pierce and Vaeth, 1989]. Data from breast and thyroid studies showed little evidence of fractionation effects [Boice et al., 1979; Shore et al., 1984]. Another study on radiation-induced cancer in the breast showed a possible reduction factors of up to 3 [Miller et al., 1989]. Other study that found cancers induced by radioiodine in the thyroid were about 4 times less effectively than for acute x rays [Holm et al., 1988] but it also reported that factors other than dose rate (e.g., spatial distribution of dose and hormone balance) might also be involved. In another study, fractionated exposures in the lung failed to produce lung tumours even after several Gy (but did produce breast tumours) in contradistinction to the A-bomb survivor study, but no reduction factor could be derived [Davis et al., 1989].

While reporting on all these studies, ICRP noted at the time that linearity in dose response at doses of 1 Gy or more does not necessarily mean that no dose-rate effects are possible because of the different overall times of exposure involved when the dose is protracted. At such doses more than one ionising event can certainly occur in targets of molecular dimensions. A number of important experimental responses, such as life-shortening in mice, seem to show linear responses with different slopes for different fractionation or dose rate regimes but mainly over relatively high dose ranges (Thomson and Grahn, 1989). At very low doses, at which less than one event per sensitive target may occur, the response is expected to be linear. [ICRP, 1977 (§B60)]. Moreover, at that time ICRP already considered that theoretical considerations and most of the available experimental and epidemiological data did not support the idea of a threshold for the carcinogenic response to radiation involving low energy transfer (LET); nevertheless, ICRP warned that on statistical grounds a threshold for individual tumour types cannot be ruled out with certainty in either human or experimental systems, and that, if thresholds do exist, their values must be less than about 0.2 Gy for most human cancers and perhaps much less. [ICRP, 1977 (§B61)]

2.3. Formal Introduction

Finally, in 1993, the DDREF concept would be developed and introduced by UNSCEAR and ICRP more or less simultaneously. The DDREF was defined by UNSCEAR and ICRP (twice), adopted by the international standards established under the aegis of the IAEA and introduced in legislation of countries, e.g., the United States of America (US). The definitions used subtly different formulations, as follows:

- by UNSCEAR, as *the reduction in effect per unit dose observed at low doses and low dose rates, compared with effects at high doses and high dose rates* [UNSCEAR, 1993 (Annex F § 94 and 334)];
- by ICRP (at the time), as *a factor reducing the probability coefficient obtained directly from observations at high doses and high dose rates to give estimates of the probability of effects at low doses and low dose rates*; [ICRP, 1991 (§74)], and then, eventually,
- by ICRP (currently), as *a judged factor that generalises the usually lower biological effectiveness (per unit of dose) of radiation exposures at low doses and low dose rates as compared with exposures at high doses and high dose rates* [ICRP, 2007];
- by the IAEA (in its Safety Glossary, which establishes the terminology used by the international standards for nuclear safety and radiation protection), as *the ratio between the risk or radiation detriment per unit effective dose for high doses and/or dose rates and that for low doses and dose rates*, with the clarification that it is used in the estimation of risk coefficients for low doses and dose rates from observations and epidemiological findings at high doses and dose rates and that supersedes the dose rate effectiveness factor [IAEA, 2007]; and, ultimately, just as an example of definition in a national legislation,

- by the US Nuclear Regulatory Commission (USNRC), as *a factor applied to a risk model to modify the dose-risk relationship estimated by the model to account for the level of the dose and the rate at which the dose is incurred*; 'as used in the US Interactive Radio-Epidemiological Program (IREP)³, a DDREF value of greater than one implies that chronic or low doses are less carcinogenic per unit of dose than acute or higher doses' [USNRC, 2017].

At the early 90's ICRP was consolidating a renewed radiation protection paradigm that would be developed as recommendations issued as ICRP Publication 60 [ICRP, 1991]. The basic assumption was that the simplest relationship between an increment in the dose incurred in an organ or tissue and the resulting increment in the probability of a defined stochastic effect was that of a straight line through the origin. But, as indicated before, ICRP warned that the human epidemiological data were not sufficiently precise to confirm or exclude that relationship and that almost all the data relating to stochastic changes in cells *in vitro* and in simple biological organisms and to the induction of many animal tumours showed curvilinear dose-effect relationships for radiations of low linear energy transfer (LET), with the slope at low doses being less than that at high doses.

In this context, ICRP indicated, low doses (and low dose rates) imply situations in which it was very unlikely that more than one ionising event will occur in the critical parts of a cell within the time during which repair mechanisms in the cell can operate. In such situations, ICRP postulated, the dose-response relationship will be linear. At higher doses and dose rates, two or more events may be able to combine, producing an enhanced effect reflected by a quadratic term in the dose-response relationship. At still higher doses, where cell killing becomes important, the slope would again decrease. [ICRP, 1991 (§72)]

In short, ICRP postulated at the time that for low LET radiations, the most characteristic form of the relationship between the dose in an organ or tissue and the probability of a resultant cancer is that of an initial proportional response at low values of dose, followed by a steeper rate of increase (slope) that can be represented by a quadratic term, followed finally by a decreasing slope due to cell killing. Furthermore, the ICRP suggested that there were no adequate grounds for assuming a real threshold in the relationship and that this form of response, while typical, is not necessarily the definitive form for all human cancers. According to ICRP, taken together with the linear approximation for increments over the dose due to natural background, the presumption provided a suitable basis for the use of a simple proportional relationship at all levels dose for purposes of dose limitation in radiation protection. [ICRP, 1991 (§73)]

On the basis of this reasoning, ICRP concluded that, in the context of radiation protection, there was sufficient evidence to justify its making an allowance for non-linearity when interpreting data for low LET radiation at high doses

³IREP is a US computer software program that uses information on the dose-response relationship, and specific factors such as a claimant's radiation exposure, gender, age at diagnosis, and age at exposure to calculate the probability of causation for a given pattern and level of radiation exposure.

and high dose rates to give estimates of the probability of effects at low doses and low dose rates. Thus, ICRP decided 'to reduce by a factor of 2 the probability coefficient obtained directly from observations at high doses and high dose rates, modified if necessary by an allowance for the effects of cell killing'. This would be the first attempted to quantify the DDREF. Because the wide spread in the data and the ICRP recognised 'that the choice of this value [of 2] is somewhat arbitrary and may be conservative'. The ICRP again indicated that this now defined DDREF was included in the probability coefficients for all doses below 0.2 Gy when the dose rate is less than 0.1 Gy per hour. [ICRP, 1991 (§74)].

In fact, since the data at the time relating to high doses and high dose rates of low LET radiation, showed a lifetime fatality probability coefficient for a reference population of both sexes and of working age, of about $8 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ for the sum of all malignancies, this value, combined with the DDREF of 2, would lead to a nominal probability coefficient for workers of $4 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$. The corresponding values for the whole population, including children were estimated to be about $10 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ for high doses and dose rates and $5 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ for low dose and dose rates [ICRP, 1991 (§83)].

At the time, meanwhile, UNSCEAR was making very similar reasoning. Its radiation risk estimates were based on a number of assumptions, including that: radiation induces specific changes in the genetic code of cells simply by single tracks and by additional interaction of multiple tracks; the probability of this occurring could be expressed as the sum of two terms, one proportional to dose and the other proportional to the square of dose; at low doses with any dose rate and at high doses with low dose rate, only the term proportional to dose would be effective; at high doses with high dose rate, both terms are relevant; with densely ionizing radiation, there are fewer, but denser, tracks per unit dose, and each track is more likely to produce damage that is not successfully repaired; and, so, the relationship is more likely to be proportional to dose at all doses and dose rates [UNGA, 1993 (§25)].

On the basis of these presumptions, UNSCEAR informed the UN General Assembly in 1993 that the approach commonly used then in risk assessment was to fit a linear dose-response relationship to the data, a procedure that was usually considered to give an upper limit to the risk at low doses, because the quadratic term will increase the response at high doses with high-dose rates, forcing an increase in the slope of the fitted straight line; and that, from radiobiological considerations, it was then possible to assess the value of the factor by which the slope of the fitted curve should be reduced to give an estimate of the linear component of the linear-quadratic relationship [UNGA, 1993 (§43)].

Thus, the UN General Assembly was further informed that:

- (i) an important element in the assessment of the radiation risks at low doses was then the reduction factor used to modify the direct linear (non-threshold) fit to the high-dose and high-dose-rate epidemiological data in order to estimate the slope of the linear component of the linear-quadratic function;

- (ii) this factor was estimated with substantial uncertainty to be about 2 for the dose range providing most of the epidemiological data [UNGA, 1993 (§102)]; and,
- (iii) the factor by which risk estimates derived from studies at high doses should be reduced when used to derive estimates for low doses was small with data suggesting a value not exceeding 2 [UNGA, 1993 (§107)].

The UNSCEAR judgements of 1993 were basically confirmed by UNSCEAR in 1994, although with the caveat that epidemiological studies on different human cohorts provide different quantitative results [UNSCEAR, 1994].

2.4. Mathematical formulation

A precise mathematical definition of the DDREF was elaborated by UNSCEAR at that early 90's [UNSEAR, 1993 (Appendix F, §31 to 38 and 89)]. It was based on the 70's above described assumptions on single-hit target theory and multitrack effects for the radiation-induced origins of health effects. Thus, it was presupposed that the probability of occurrence of effect, p_D , at a given dose, D , can be approximated by a potential expression of dose of the type:

$$p_D = (\alpha_1 D + \alpha_2 D^2 + \dots + \alpha_n D^n) \exp[-(\beta_1 D + \beta_2 D^2 + \dots + \beta_n D^n)] \quad (2)$$

where:

the $\alpha_n D^n$ factors are coefficients for n terms for the induction of stochastic effects; and, the $\exp[-(\beta_1 D + \beta_2 D^2 + \dots + \beta_n D^n)]$ factor represents the disappearance of targets due to the killing of cells.

As the terms above 2 are considered trivial and the exponential term is not dominant except at very high doses, the above equation becomes linear quadratic and the (linear quadratic) probability, p_{lq} , results:

$$p_{lq} = \alpha_1 D + \alpha_2 D^2, \quad (3)$$

which is termed the *linear quadratic relationship*.

Since at very low doses the frequency of interaction is extremely low (an exposure to photonic radiation of around 1 MeV of energy and delivering a dose rate of around 1 mSv/year, would be responsible of around 1 interaction/year/cell), $\alpha_2 D^2$ can be considered to be negligible at low doses and therefore the equation becomes linear with dose, and the (linear) probability, p_l , becomes:

$$p_l = \alpha_1 D, \quad (4)$$

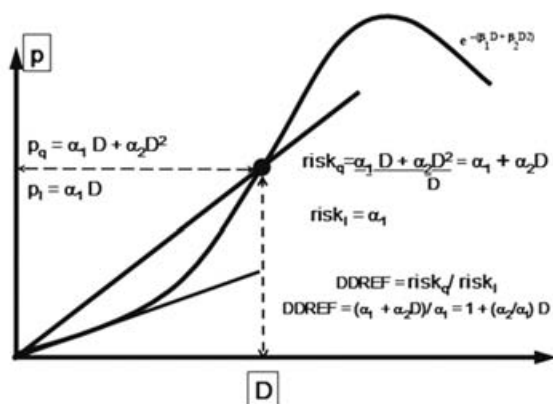
which have been generally termed *linear* (non-threshold) *relationship* or LNT.

Therefore, in a coordinate plane of probability, p_D , versus dose, D , it is possible to represent the probability, $p_{lq} = \alpha_1 D + \alpha_2 D^2$ resulting from the linear quadratic relationship and the probability $p_l = \alpha_1 D$ resulting from the linear relationship at low doses both as a function of the dose, D (see following Figure).

It may be observed that the risk per unit dose, risk_q , resulting from the linear quadratic relationship will be:

$$\text{risk}_q = (\alpha_1 D + \alpha_2 D^2) / D = \alpha_1 + \alpha_2 D \quad (5)$$

and the the risk per unit dose, risk_l , resulting from the linear relationship will be:



$$\text{risk}_l = \alpha_1. \quad (6)$$

Since the DDREF is defined as:

$$\text{DDREF} = \text{risk}_q / \text{risk}_l \quad (7)$$

It would result that:

$$\text{DDREF} = (\alpha_1 + \alpha_2 D) / \alpha_1 = 1 + (\alpha_2 / \alpha_1) D. \quad (8)$$

Thus, as already discovered in the 70's, according to its mathematical formulation, the DDREF would not be constant with dose but it will increase linearly with the values of D at which the effects are observed. This would make the claim for a given constant value of DDREF mathematically unsustainable.

In fact, ICRP had observed at the same time that the DDREF in experimental situations will depend on the dose range and the dose rate range over which the studies are performed. It will be smaller if these ranges are small. At the maximum of the dose-response relationship (which bends over due to cell killing as noted above) the DDREF will also be a maximum. [ICRP, 1990 (\$B56)]

2.5. Quantification

It is interesting to note, however, that the above mathematical formulation of DDREF could also lead to an estimation of a quasi constant DDREF. In fact, in order to maximize p_D it could be differentiated with respect to D and equalized to zero. It was then deduced, under some assumptions at such maximizing value, that the DDREF would appear to be in the range of two to three. [Beninson, 1996]

Already in 1990, ICRP presented a comprehensive summary of DDREF suggested values [ICRP 1990 (\$B64)]. While discussion choices of dose and dose rate effectiveness factor for low LET radiation, ICRP indicated that it was evident at the time that theoretical considerations, experimental results in animals and other biological organisms, and even some limited human experience suggest that cancer induction at low doses and low dose rates should be less than that observed after high doses and dose rates. The principal source of risk estimation were the Japanese survivors of the atomic bombs who were exposed to a range of doses at high dose rate and in whom statistically significant excess of cancer have been observed at doses down to 0.2 Gy. The ICRP therefore considered that a DDREF should therefore be applied to this data. In

making a determination on the value to be used for this purpose the ICRP noted:

- (i) that the full range of DDREF values obtained from studies in animals, namely 2-10, may extend over a broader dose range than human data and therefore include higher values than are relevant;
- (ii) that some human experiences show little evidence of fractionation effects while others indicate possible effects of up to 3 or 4 at most;
- (iii) that direct statistical assessment of the A-bomb survivor data does not seem to allow for much more than a factor of about 2 for the DDREF;
- (iv) that DDREF ratios actually used for risk estimates in the past by others include UNSCEAR who used 2 and 2.5 in 1977 [UNSCEAR, 19977], suggested perhaps up to 5 in 1980 [UNSCEAR, 1986], and recommended 2 to 10 in 1988 [UNSCEAR, 1988b]; the BEIR III Committee used a DDREF of 2.25 [NAS, 1980] but the BEIR V Committee recommended 2 or more but applied 2 only in the case of leukaemia and 1 for other cancers in deriving their numbers [NAS, 1990]; the US Nuclear Regulatory Commission used 3 [NUREG, 1989] and a group of the US National Institutes of Health used 2.3 [Rall et al., 1985].

In view of these considerations and especially that limited human information suggests a DDREF in the low region of the range, the ICRP had decided at the time to recommend that for radiation protection purposes the value 2 be used for the DDREF, recognising that the choice is somewhat arbitrary and may be conservative. However, the ICRP warned that, obviously, its recommendation at that time can be expected to change if new, more definitive information becomes available in the future. [ICRP, 1991]

In 2000 [UNSCEAR, 2000] and in 2006 [UNSCEAR, 2006] presented comprehensive reviews of epidemiological studies of health effects of radiation. The reports also addressed comprehensively the issue of DDREF. The 2006 reporting introduced around forty mentions to the concept and summarizing values that were being used, which were ranging from 2 to 10 although with most values being around 2 to 3. [UNSCEAR 2006, Annex A, Table 8]

2.6. Disregarding DDREF for estimating attributable radiation risks

However, in spite of the long referencing to the DDREF in the UNSCEAR 2006 Report, UNSCEAR notably not considered necessary continuing to use of a DDREF for its risk estimates. The report indicated that its estimates implicitly adjust for extrapolation to low doses so that no extra application of a DDREF was needed [UNSCEAR, 2006 (\$593)]. The use of DDREF, therefore, was evitable for estimating attributable radiation effects and risks and, therefore, the concept would be disregarded and would enter into a state of *de facto* obsolescence, at least for the purpose of the UNSCEAR estimates.

It should be recognized however that while in 2006 UNSCEAR took distance from the DDREF for the first time, the reporting continued to be confused as it indicated that the chosen approaches implicitly took account of

extrapolation of dose (if not dose rate), so that to some extent they take account of DDREF.

In 2010 UNSCEAR summarised the state of knowledge on low-dose radiation effects on health [UNSCEAR, 2010]. It informed the UN General Assembly that mathematically based models were used to address the risk at low doses and after recalling that *'an adjustment factor known as the dose and dose-rate effectiveness factor is often used to take into account the comparative reduction in effect due to low doses and dose rates; reconfirmed that, however, in the 2006 report of the Committee a linear-quadratic model was used directly for extrapolation to estimate risks at low doses, and so no dose and dose-rate effectiveness factor was applicable'*. [UNSCEAR, 2010 (§31)]

An important departure from the use of the DDREF for risk estimates took place in 2013. The World Health Organization issued a health risk assessment from the nuclear accident of the Fukushima Dai'ichi NPP in Japan based on a preliminary dose estimation and did not use a DDREF concept [WHO, 2013]. UNSCEAR indicated that the WHO decision was consistent with its estimates of cancer risks after acute doses and with a meta-analysis of low-dose-rate, moderate-dose exposures [UNSCEAR 2014]

2.7. Reconsidering DDREF for radiation risk estimates

The reconsideration on the necessity of using of DDREF for radiation risk estimates was a response to many scientific developments, which occurred during the quarter of a century elapsing since the concept was introduced. These developments naturally lead to the need of reviewing the use of the DDREF in radiation risk estimates. The scientific developments include those in the area of statistical analysis, radio-epidemiology and radio-biology.

2.7.1. Statistical developments

In 2006 UNSCEAR introduced the use of sophisticated statistical tools for its risk estimates including techniques of Bayesian analysis. It moreover used a system of rolling reviews of all the studies of radiation-associated cancer incidence in irradiated human populations, giving particular attention to the soundness of study design, including consideration of a wide range of potential confounding factors, statistical power to reveal excess incidence of effects and consideration of the characteristics differences between the studied populations. The renewed statistical analysis includes assessing potential for systematic error and other sources of uncertainty. In addition, UNSCEAR has recently published a comprehensive review of uncertainties in risk estimates for radiation-induced cancer [UNSCEAR, 2012 (Annex B: Uncertainties in risk estimates for radiation-induced cancer)].

The estimates are made on the bases of which are *frequentistic probabilities*, namely they express the limit of the relative frequency of health effects found in cohorts exposed to radiation. They are usually offered as *excess risks/rates*, that measure the statistical relationship between a given risk factor and a specific outcome and, depending on the context, presented as *excess relative risk*, or *excess absolute risk*, or, perhaps most appropriately, to estimates

of the risk over some period of time, such as *lifetime risk*, associated with an exposure of interest⁴.

It is underlined that all these risk related quantities, namely relative risk, absolute risk, lifetime risk and assigned share, require that a factual 'rate' had been observed. The probabilities involved in these concepts are *frequentistic* by definition. The fact that Bayesian techniques have been used in the calculation does not retract the reality that the estimation are based on *frequentistic* probabilities and that that estimation did not need the use of a DDREF.

2.7.2. New epidemiological information

Meanwhile, new epidemiological studies are becoming available on exposure situations involving lower doses and dose rates. The UN General Assembly has been recently informed on ongoing evaluations of epidemiological studies of cancer incidence from low-dose-rate exposures due to environmental sources of radiations [UNGA, 2016 (§14)].

⁴ These quantities are derived from *frequentistic* probabilities and are defined as follows:

- The excess relative risk/rate, or ERR, is the relative risk/rate minus one, namely the ERR is the rate of disease in an exposed population divided by the rate of disease in an unexposed population, minus 1.0; the ERR is often expressed as the excess relative risk per unit dose.
- The excess absolute risk/rate, or EAR, is the difference between the hazard rate in an exposed population and the "baseline rate" in that population, namely, EAR is the rate of disease incidence or mortality in an exposed population minus the corresponding disease rate in an unexposed population; the EAR is often expressed as the additive excess rate per unit dose.
- The lifetime risk, or LR, is the risk over a lifetime that an individual will develop, or die from, a specific disease caused by an exposure and can be calculated with several types of estimates as follows: (i) the excess lifetime risk (ELR) which is the difference between the proportion of people who develop or die from the disease in an exposed population and the corresponding proportion in a similar population without the exposure; (ii) the risk of exposure-induced death (REID) which is defined as the difference in a cause-specific death rate for exposed and unexposed populations of a given sex and a given age at exposure, as an additional cause of death introduced into a population; (iii) loss of life expectancy (LLE) which describes the decrease in life expectancy due to the exposure of interest; and (iv) lifetime attributable risk (LAR) which is an approximation of the REID and describes excess deaths (or disease cases) over a follow-up period with population background rates determined by the experience of unexposed individuals (The LAR is used to estimate lifetime risks in recommendations and standards for radiation protection.)

UNSCEAR has also defined the so-termed *assigned share*, which is defined as the probability that an observed health effect in an individual was caused by a specific radiation exposure [ILO, 2010]. The assigned share is a concept that can be important for legal/technical purpose of imputing (or acquitting) those responsible of radiation exposure situations of causing health effects. Imputation means ascribing to a generator of radiation exposure (e.g. a nuclear installation) to cause something bad (e.g., health effects) to a recipient of the exposure (e.g. a worker). Imputation has been mainly related to occupational compensation claims, for example as part of a multi-stage test for legal liability associated with the causal relationship between the conduct of employers of occupationally exposed workers and the occupational harm that those workers may have experienced. The assigned share is equal to the fraction of the total number of cases of a specific type of cancer diagnosed among individuals which is in excess to the baseline number of cases for persons who share the same attributes, such as absorbed organ dose, age, time since last exposure, sex, smoking history, etc. The assigned share (AS) is quantified as $AS = \text{excess relative risk/relative risk}$ and is often (confusedly) referred to as the attributable fraction or probability of causation assuming that the calculated excess relative risk represents the net consequences of mechanisms of disease manifestation for a given individual diagnosed with disease.

2.7.3. *Advances in radiobiology*

Significant progresses are being achieved in the understanding of the biological mechanisms that initiate and propagate detrimental effects following radiation exposure at low-dose and low-dose rate.

Already in 1996, UNSCEAR had described a number of so-called non-targeted and delayed effects of radiation exposure [UNSCEAR, 2006 (Annex C)] and the UN General Assembly was then informed that those non-targeted and delayed effects of radiation exposure may influence the mechanistic judgements required for the estimation of risk at low doses and dose rates [UNGA, 2006 (§29 et seq)].

The 2012 UNSCEAR White Paper provided a comprehensive review of the biological mechanisms of radiation actions at low doses [UNSCEAR, 2012]. Recently the UN General Assembly has been informed that UNSCEAR envisages to direct its future work mainly at – *inter alia* –, improving the understanding of mechanisms of radiation action and biological reaction at all levels of biological organization, i.e. from the molecular level to the population level, and obtaining more definitive evidence relating to health effects, in particular health effects from low-dose-range and chronic exposure [UNGA, 2016 (§21)].

2.8. The use of DDREF in radiation protection

2.8.1. *Evolution*

As indicated before, since 1990, the ICRP policy was to include the DDREF in the probability coefficients for all equivalent doses resulting from absorbed doses below 0.2 Gy and from higher absorbed doses when the dose rate was less than 0.1 Gy per hour. [ICRP, 1990 (§74)]

In 2004, ICRP would issue a full publication on the issue of low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk: ICRP Publication 99 [ICRP, 2005]. This report considers the evidence relating to cancer risk associated with exposure to low doses of low LET, focus on evidence regarding the so-called linear, non-threshold (LNT) hypothesis, namely on linearity at low doses of the dose–response relationship for all cancers considered as a group, but not necessarily individually, and looks at the possibility of establishing a universal threshold dose below which there is no risk of radiation-related cancer. The report underlines the fundamental role of radiation-induced DNA damage in the induction of mutations and chromosome aberrations indicating that it provides a framework for the analysis of risks at low radiation doses and low-dose-rate exposures and indicates that, although cells have a vast array of damage response mechanisms, these mechanisms are not foolproof, and it is clear that damaged or altered cells are capable of escaping these pathways and propagating, proved consequences include chromosome aberrations and somatic cell mutations. The report concludes that current understanding of mechanisms and quantitative data on dose and time–dose relationships support the LNT hypothesis.

ICRP Publication 99, however, recognizes that emerging results with regard to radiation-related adaptive responses, genomic instability, and bystander effects suggest that the risk of low-level exposure to ionising radiation is uncertain,

and a simple extrapolation from high-dose effects may not be wholly justified in all instances. However, it judges that although there are intrinsic uncertainties at low doses and low dose rates, direct epidemiological measures of radiation cancer risk necessarily reflect all mechanistic contributions including those from induced genomic instability, bystander effects, and, in some cases, adaptive responses, and therefore may provide insights about these contributions. It therefore insists that experimental approaches using animal models support the view that the response for early initiating events is likely to correspond to that for the induction of cytogenetic damage, that, on this basis, mechanistic arguments support a linear response in the low-dose region, and that quantitative analyses of dose responses for tumourigenesis and for life shortening in laboratory animals also support this prediction. Significantly, ICRP Publication 99 indicates that these studies also support a DDREF in the range of about 2 when data are extrapolated to low doses from effects induced by doses in the range of 2–3 Gy.

ICRP Publication 99 also includes a formal quantitative uncertainty analysis combining the different uncertain components of estimated radiation-related cancer risk with and without allowing for the uncertain possibility of a universal low-dose threshold. Unless the existence of a threshold is assumed to be virtually certain, the effect of introducing the uncertain possibility of a threshold is equivalent to that of an uncertain increase in the value of DDREF, i.e. merely a variation on the result obtained by ignoring the possibility of a threshold.

ICRP Publication 99 concludes that while existence of a low-dose threshold does not seem to be unlikely for radiation-related cancers of certain tissues, the evidence does not favour the existence of a universal threshold. The LNT hypothesis, combined with an uncertain DDREF for extrapolation from high doses, remains a prudent basis for radiation protection at low doses and low dose rates.

The policy on DDREF in the new (and current) ICRP recommendations [ICRP, 2007] would be based on the outcomes of ICRP Publication 99. The ICRP concept would now be re-defined as *a judged factor that generalises the usually lower biological effectiveness (per unit of dose) of radiation exposures at low doses and low dose rates as compared with exposures at high doses and high dose rates* [ICRP, 2007]. ICRP thus decides to continue to use the DDREF for radiation protection purposes, judging that the most probable dose-response relationships was linear quadratic, *where the linear coefficient at low doses or low dose rates is obtained from the high dose, high dose rate estimates of risk by dividing by a DDREF of 2* [ICRP, 2007]. From the analysis conducted in ICRP Publication 99 [ICRP, 2005], the ICRP considered that the adoption of the *linear non-threshold model combined with a judged value of a DDREF provides a prudent basis for the practical purposes of radiological protection, i.e., the management of risks from low-dose radiation exposure*. In sum, the ICRP made the broad judgment that *a DDREF of 2 should be applied for the general purposes of radiological protection*.

2.8.2. Debate

Notwithstanding the current formal position of ICRP regarding the use of a DDREF, the concept, and in particular its value, is being discussed and argued among professionals from the radiation protection community. The current situation on the use of the concept for radiation protection was considered unsatisfactory by some [e.g.: Fry, 2013]. It has been further questioned whether a DDREF is really needed for radiation protection purposes following exposure to low total radiation doses delivered at low dose-rates [Brooks, 2013]

The DDREF was also discussed in the framework of Melodi, the European Platform dedicated to low dose radiation risk research⁵. In a comprehensive discussion that took place in Melodi 2011, the view was presented that there was 'little reason to use DDREF for radiation protection at this time'. [Preston, 2011]

Responding to concerns about the DDREF, on February 2014, the German Commission on Radiological Protection (Strahlenschutzkommission, SSK) issued recommendations indicating that the SSK no longer considers justifications for the DDREF used in radiation protection as being sufficient. The SSK set out assessments that led it to recommend abolishing the DDREF or adjusting it to bring it into line with more recent findings. Due to the DDREF impact on radiation protection, in the case of adjusting the DDREF, the SSK recommends in parallel that all of the other parameters pertaining to the detriment be adapted to the latest scientific findings, meaning that an international agreement in these issues is urgently necessary and recommends that its assessment be used as a basis for international discussions on these issues. [SSK, 2014]

A comprehensive discussion on the DDREF in the light of radiological protection dose took place in the framework of an *ad hoc* workshop on DDREF jointly organized by ICRP and Japan NUS Co., Ltd. (JANUS)⁶, in Kyoto, Japan on May 22, 2015 [Rühm et al., 2015]. Some basic questions were discussed at this event, including: Should DREF and LDEF be separated or combined as DDREF? Should a DREF also be applied to leukemia? How robust are the scientific results obtained from human epidemiological studies at low doses and low dose rates? How variable are other factors besides radiation in animal studies? Are animal data applicable to humans? Which endpoints are relevant in radiobiological studies? How to integrate information (especially animal vs. human data)?

The workshop reflected a problem governing the discussions on DDREF from its origin: the complexities of the induction of radiation health effects at low doses *vis-à-*

vis the need of a DDREF concept. These are different issues although they are subtly related.

Under this framework the workshop concluded that 'extrapolation of biological effects observed at high doses and high dose rates to low doses and low dose rates of ionizing radiation typical for radiological protection settings has become a central issue', and from this fact, it was judged, there is the need to reassess the DDREF concept which combines dose and dose-rate effects for radiological protection purposes, with the rationale being to keep radiological protection simple and practical. In particular, the suggestion was made that 'dose and dose-rate effects should be considered separately, at all levels of biological effect, keeping, for example, in mind that the linear term in an linear quadratic dose-response curve might depend on dose rate', however not excluding that in the end, for the sake of simplification, ICRP will 'continue to use a combined single factor to describe extrapolation of risks from high doses and dose rates to low doses and dose rates typical for most radiological protection scenarios'.

The Workshop also addressed endpoints at molecular and cellular levels and concluded that it is still unclear which endpoint is most relevant to the DDREF discussion. Many newly discovered biological phenomena, such as genomic instability, bystander effects, and adaptive response seems to show different dose-response behavior at low doses, highlighting the complicated action of ionizing radiation, and making unclear to what extent such effects are of relevance for radiation protection. A significant challenge is presented by the lapse of time between the induction of effects at molecular and cellular levels, and the development and manifestation of malignancies.

The Workshop also considered that, while animal experiments may offer some potential, the question of how to transfer results obtained in experimental animals to humans is still unresolved.

In relation to ongoing studies on human cohorts exposed to radiation, which regularly produce updates of the observed health effects with increasing follow-up period, the Workshop proposed to combine these studies in pooled studies or meta-analyses, which presumably would be closest to what is 'interested in radiological protection'. But it was emphasized, however, that the results that can be obtained at dose and dose rate relevant to radiological protection 'will be difficult to quantify with high precision, because the probability of occurrence of stochastic effects such as the incidence of cancer or leukemia at those low doses and dose rates is low, and spontaneous incidence of cancer in the human population is high'.

More recently, it was warned that there are fields in radiation protection that need clarification in spite of current insight into radiation risk, particularly at the low dose range where biological effects like mutations or chromosomal aberrations are detectable but it is unclear whether these biological effects translate into health effects. Thus, for radiation protection purposes, assumptions have to be made that must be reappraised on the basis of new findings. The DDREF would be one of the concepts affected by new insights [Müller, 2015].

⁵ In 2010 MELODI was founded as a registered association with the objective of proposing research and development priorities for Europe in the field of low radiation doses, seeking the views of stakeholders on the priorities for research, keeping them informed on progress made, and contributing to the dissemination of knowledge.

⁶ The abbreviated name of this company is that of the ancient Roman god, Janus, who has two faces, one facing forward and the other backward, and is known as the god who stands between the beginning and end of things, between the past and the future: an allegory probably applicable to the DDREF concept.

Responding to these developments, the ICRP created a task group on radiation risk inference at low-dose and low-dose rate exposure for radiological protection purposes. Its aim is – *inter alia* – recommending whether it is desirable to continue to estimate risk at low doses by assessing the slope of the dose response at high doses and then applying a DDREF reduction factor or to adopt the UNSCEAR approach of inferring the risk coefficients at low doses by using all available information and techniques of Bayesian analysis for estimating the best expert judgment [ICRP, 2015]. The Group is currently 'going beyond BEIR VII and including a more detailed analysis of more animal data, performing a meta analysis on total solid cancers, selected cancer sites including leukemia (incl. sensitivity analyses and comparison with adjusted LSS data), performing an analysis of dose response curves (L vs. LQ models), discussing further (e.g., methodological) aspects, scrutinizing biological studies at molecular and cellular level, and evaluating the radiobiological evidence for treating dose and dose rate effects separately [Rühm, 2015]. The final outcome of the deliberations of this group is expected.

2.9. Additional Difficulties with the DDREF concept

While the latest reports UNSCEAR were *de facto* abandoning the use of the DDREF for its radiation risk estimates, and the radiation protection community was expressing concerns on the use of the concept even for radiation protection purposes, the DDREF has also been argued in other scenarios, including among the media and the public and in the field of epistemology.

2.9.1. Media and public concern

The DDREF has also been questioned by the public media, mainly in relation to its credibility. For instance, the concept was a point of controversy in the aftermath of the nuclear accident at the Fukushima Dai'ichi nuclear power plant. Following interviews of qualified scientists on the DDREF and its use, the media concluded that the risk of health effects induced by radiation was greater than those derived from the risk coefficients used internationally. This misunderstanding was reinforced during several television programmes with a wide audience, which added to the public concern and confusion.

Following the accident, the ICRP convened a task group to compile lessons learned and its members reported their views including many references to confusion and misapprehension about the DDREF⁷ [González et al., 2013]. The reporting indicates that misunderstandings about DDREF were due in part to the rather convoluted wording of its definition (particularly reinforced when translated into other languages – e.g., Japanese in the case of the accident). People were informed on the steps used for estimating risk of cancer, including the adjustment downward by a DDREF of 2 to account for the assumed ameliorating effect when

radiation is received at a low dose and low dose rate, but the concept was notably misunderstood. While trying to explain to the lay public the concept of radiation risk was a daunting challenge, claims propagated by media coverage that low risk estimates resulted from applying the DDREF contributed to misunderstanding, confusion and anxiety.

A recent international assessment of the accident consequences refers to associated psychological problems in some vulnerable groups of the affected population [IAEA, 2015]⁸ and UNSCEAR had already estimated that the most important health effect from the accident was on mental and social well-being, related to *inter alia* the fear and stigma related to the perceived risk of exposure to ionizing radiation [UNSCEAR, 2014]⁹. The confusion on DDREF could have contributed to this undesirable situation.

2.9.2. Epistemological difficulties

In addition to its apparent needlessness and to the controversies on its use, it could be deduced from the relatively recent UNSCEAR report on attribution of effects and inference of risk [UNSCEAR, 2015 (Annex A: Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks)] that the DDREF concept might present some conceptual difficulties. A major epistemological output of that report is a clear distinction between attribution and inference, i.e., between scientific provability (namely, scientific demonstration by evidence) and scientific judgment (namely, scientific ability to make considered decisions or form sensible opinions, even in the absence of direct evidence). Attribution requires demonstration and attestation that can be confirmable and verifiable and therefore falsifiable. Epidemiological assessments of cohorts exposed to relatively high doses may offer, for stochastic effects, *frequentistic* probabilities complying with such condition. If such scientific information is absent, as it is the case in low doses, risk may still be inferred from a scientific judgment that take account of all the available information however indirect, which can be quantified as a *subjective* probability or 'degree of believe' or 'credence' by qualified experts.

Thus, attribution and inference are two related by distinct concepts. For stochastic effects, attribution can be quantified with *frequentistic* probabilities and inference with *subjective* probabilities.

In fact, the DDREF is defined as a factor relating these two probabilities (both per unit dose): the nominator is a probability assessed at high doses on the bases of factual epidemiological information, and the denominator is a probability inferred at low doses on the bases of scientific judgment. These two probabilities may be considered to be mathematically consistent but they are conceptually diverse, as follows:

⁸ IAEA, 2015. The Fukushima Daiichi Accident. Report by the Director General. Document GOV/2015/26. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2015.

⁹ UNSCEAR, 2014. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Volume I: Report to the General Assembly and Scientific Annex A. UNSCEAR 2013 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations sales publication E.14.IX.1. United Nations, New York, 2014. {U876}

⁷ González et al., 2013. González A.J., Akashi M., Boice J.D., Jr., Chino M., Homma T., Ishigure N., Kai M., Kusumi S., Lee, J.-K., Menzel H.-G., Niwa O., Sakai K., Weiss W., Yamashita S., Yonekura, Y., Radiological Protection Issues Arising During and After the Fukushima Nuclear Reactor Accident, J. Radiol. Prot. 33 3 (2013) 497–571.

- At high doses, the available epidemiological information allows for assessing *frequentistic probabilities* and to define EAR and ERR, throughout rigorous statistical and probabilistic assessments based on frequencies. Such estimates are confirmable and verifiable and also falsifiable. They can be proved to be correct (or incorrect) by following strict quality criteria.
- At low doses, the concept of frequentistic probability is epistemologically inapplicable because at such doses radiation effects can not be epidemiologically attributed to radiation. Therefore, only subjective probabilities can be assigned, which cannot reflect direct observational data but rather judgments or 'degree of believe' or 'credence' by qualified experts.

The scientific appropriateness of a factor relating these two dissimilar concepts of probabilities may be epistemologically debatable.

The 2012 UNSCEAR report on attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks concluded that [UNSCEAR, 2012]: *An increased incidence of stochastic effects in a population could be attributed to radiation exposure through epidemiological analysis — provided that, inter alia, the increased incidence of cases of the stochastic effect were sufficient to overcome the inherent statistical uncertainties..... Although demonstrated in animal studies, an increase in the incidence of hereditary effects in human populations cannot at present be attributed to radiation exposure... In general, increases in the incidence of health effects in populations cannot be attributed reliably to chronic exposure to radiation at levels that are typical of the global average background levels of radiation.*

3. Result

The analyses heretofore show that over the last century a perception developed that radiation risk per unit dose is higher at high dose and dose-rate than at low dose and dose-rate. This discernment was supported by indirect information but could not be scientifically confirmed and verified. The search for a factor relating those two risks was an unavoidable scientific temptation and the DDREF concept was maturing over a long time and then formally established by the end of the century and even its mathematical formulation was developed. Since then, few low radiation-related concepts have been more scrutinized than the DDREF. The Mendelay database alone registers 109 papers on DDREF [Mendelay, 2017].

A common denominator of the long saga of the DDREF concept seems to be some kind of 'inbreeding' or 'endogamy' among the participating experts. There were two different, although connected, intentions:

- on the one side, there was a genuine interest and a formal responsibility (e.g., in UNSCEAR) in estimating radiation risk, namely 'guessing' probabilities of harm, following exposure at low level doses, at which scientific evidence was not available (and was even suspected that it might be unavailable for times to come); and,
- on the other hand, there was a genuine interest (e.g., in ICRP) for 'concocting' a paradigm for protecting people against radiation risk at any dose, even at doses at which scientific evidence of radiation effects was unavailable,

following strict ethical values including deontological principles.

These two objectives are interrelated but fundamentally diverse. However, many of the experts who developed the basic philosophy both in UNSCEAR and ICRP were the same people representing two distinct interests. Thus, inbreeding (i.e. leading from closely related people) and endogamy (i.e., interacting only within the limits of the community) became unavoidable. In the author's own experience, it is extremely difficult to seat in both UNSCEAR and ICRP and isolate oneself from what is going on in the one/other organization.

Thus, in the DDREF saga there was a mixture between the interest of apprehending the science of radiation effects and the ethical responsibility of protecting people against radiation exposure. In order to deal with the DDREF concept and its consequences it might be wise to consider these two issued separately.

The attribution of risk of stochastic radiation effects at high dose and dose-rate and the inference of plausible risk at low dose and dose-rate could be treated as being conceptually interconnected but epistemologically independent one of each other. The first can be attributed to radiation exposure situations by using conventional scientific tools, mainly radio-epidemiology science, for provability, demonstration and attestation; the second is only inferable through scientific judgment. It seems inappropriate to use a simple factor relating these two different entities as it could easily be misunderstood as pretending that equal scientific value can be assigned to both of them.

In sum, following the analysis heretofore, the results are:

- The epistemology of the DDREF concept appears to be clearer now, it is becoming understood that,
 - estimation of radiation risk is different than radiation protection, and
 - attribution of risk is different than inference of risk.
- It seems that the DDREF for estimating radiation risk has become superseded by the scientific developments in this area and its use has turned out to be unnecessary for this purpose.
- The use of the concept for inferring radiation risk for radiation protection purpose also appears to have become confusing, controversial for the media and the public and questionable for epistemology.

4. Conclusion

4.1. Abandoning the use of the DDREF

Following the analyses heretofore, it seems that the more reasonable conclusion is that the use of the DDREF can be definitively abandoned for purposes of radiation risk estimates. In specific radiation exposure situations, if frequentistic probabilities are available, effects can be **attributable** and could be expressed as EAR, ERR or any other convenient quantity. If *frequentistic* probabilities are not available radiation risk may be **inferable** through the use of subjective probabilities (see hereinafter). In both cases using a DDREF is unneeded, controversial and epistemologically questionable.

The discontinuation of using a DDREF for radiation protection purposes should also be considered. While recognizing that radiation protection has different reasons, principles, rationales, functions, uses and intentions than those of radiation risk estimation, the approaches for attributing factual effects and inferring subjective risks described hereinafter might also be applicable to radiation protection. The outcome can in principle be perfected in both cases by estimating a detriment-adjusted risk, namely the frequentistic probabilities assessed for attributing effects and the subjective probabilities estimated for inferring risk can both be modified for radiation protection purposes to allow for the different components of the detriment in order to express the severity of either attributable or inferred consequences.

4.2. Attributing radiation effects

For radiation exposure situations for which there are available epidemiological data that can be scientifically tested (namely which are confirmable and verifiable and therefore falsifiable), radiation risk should continue to be **attributed** in terms of frequentistic probabilities. These can be presented as EAR, ERR or any other convenient quantity. The process should be substantiated by applying strict quality criteria and using all systematic statistical and probabilistic techniques available.

4.3. Inference of radiation risks

For radiation exposure situations for which direct scientific evidence of effects is unavailable or unfeasible to obtain, radiation risk may still need to be **inferred**. Such inference should be substantiated on the basis of indirect evidence, scientific reasoning and professional judgment. The aim would be assigning plausible risks in terms of subjective probabilities that are usually described as ‘*degree of belief*’ or ‘*credibility*’.

For inferring radiation risk all indirect but relevant available data should be considered, including: pertinent radiobiological information; experiments exposing animals to radiation; responses by cells and tissues to irradiation; and, last but not least, the available epidemiological information. It should be emphasized however that the epidemiological information for supporting the inference of risk at low doses and dose-rates should preferably be based on new epidemiological studies dealing more directly with the exposure situation under consideration and that risk transfer from different exposure situations, such as those at high dose and high dose rates, should preferably be avoided.

5. Epilogue

Following developments with the DDREF, UNSCEAR discussed the issue during its sixty-third session (27 June–1 July 2016). It was reported to the seventy-first session of United Nations General Assembly that a short paper would be prepared on the scientific view of the Scientific Committee on the DDREF [UNGA, 2016 (§28)]. The issue will be further discussed at the sixty-fourth session of UNSCEAR.

6. References

- Beninson, 1996. Beninson Dan J. Risk of radiation at low doses. Sievert Lecture. IRPA 9. Proceedings of the 9th Congress of the International Radiation Protection Association. IRPA, Vienna, Austria, April 1996, http://www2000.irpa.net/irpa9/cdrom/VOL.1/V1_1.PDF.
- Boice et al., 1979. Boice, J.D. Jr., Land C.E., Shore R.E. et al. Risk of breast cancer following low dose radiation exposure // *Radiology*. 1979. Vol. 131. P. 589–597.
- Brooks, 2011. Brooks A.L. Is a dose dose-rate effectiveness factor (DDREF) needed following exposure to low total radiation doses delivered at low dose-rates? // *Health Phys.* 2011. Vol. 100. № 3. P. 262
- Fry, 2013. Fry R.J.M. A Note On The Dose-Rate-Effectiveness Factor and its Progeny DDREF. <https://three.jsc.nasa.gov/articles/DDREF.pdf>. Date posted: 01-07-2013.
- González et al., 2013. González A.J., Akashi M., Boice J.D. et al. Radiological Protection Issues Arising During and After the Fukushima Nuclear Reactor Accident // *J. Radiol. Prot.* 2013. Vol. 33. № 3. P. 497–571.
- Holm et al., 1988. Holm L.E., Wiklund K.E., Lundell G.E. et al. Thyroid cancer after diagnostic doses of iodine-131 // *J. Natl. Cancer Inst.* 80. P. 1132–1137.
- IAEA, 2007. IAEA safety glossary: terminology used in nuclear safety and radiation protection : 2007 edition. STI/PUB/1290. ISBN 92–0–100707–8. International Atomic Energy Agency. – Vienna. 2007.
- IAEA, 2015. The Fukushima Daiichi Accident. Report by the Director General. Document GOV/2015/26. International Atomic Energy Agency. – Vienna. 2015.
- ICRP, 1977. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 26 // *Ann. ICRP*. 1977. Vol. 1. № 3.
- ICRP, 1991. 1990 ICRP. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60 // *Ann. ICRP*. 1990. Vol. 21. № 1–3.
- ICRP, 2005. Low dose extrapolation of radiation-related cancer risk. ICRP Publication 99 // *Ann. ICRP*. 2005. Vol. 35. № 4.
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 // *Ann. ICRP*. 2007. Vol. 37. № 2–4.
- ICRP, 2015. ICRP Task Group 91 on Radiation Risk Inference at Low-dose and Low-dose Rate Exposure for Radiological Protection Purposes. Readable at: http://www.icrp.org/icrp_group.asp?id=83
- ILO, 2010. Approaches to attribution of detrimental health effects to occupational ionizing radiation exposure and their application in compensation programmes for cancer: A practical guide. Edited by Shengli Niu, Pascal Deboodt, Hajo Zeeb; jointly prepared by the International Atomic Energy Agency, the International Labour Organization and the World Health Organization. Occupational Safety and Health Series, No. 73. ISBN 978-92-2-122413-6 (print). ISBN 978-92-2-122414-3 (web pdf). International Labour Office, Geneva, 2010.
- Liniecki J. Mortality risk coefficients for radiation induced cancer at high doses and dose rates and extrapolation to the low dose domain // *Polish J. Occup. Med.* 1989. Vol. 2, P. 132–146 (in English).
- Mendeley, 2017. <https://www.mendeley.com/groups/6468811/ddref-paper/>
- Miller et al., 1989. Miller A.B., Howe G.R., Sherman G.J. et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis // *New Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321. P. 1285–1289.
- Müller, 2015. Wolfgang-Ulrich Müller. Current discussions of DDREF, cataracts, circulatory diseases and dose limits. *Radiat Prot Dosimetry* (2015) 164 (1–2): 34–37. DOI: <https://doi.org/10.1093/rpd/ncu311>.
- NAS, 1980. The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: 1980. BEIR III Report. National Academy of Sciences. National Academy Press, Washington, DC.
- NAS, 1990. Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR V Report. National Academy of Sciences. National Academy Press, Washington, DC.
- NAS, 2006. National Research Council Committee to Assess Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Biological

- Effects of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. National Academies Press, Washington, DC, 2006.
22. NUREG, 1989. Health Effect Models for Nuclear Power Plant Accident Consequence Analysis-NUREGICR-4214. Rev. 1. Part II. Scientific Bases for Health Effects Models. U.S. Nuclear Regulatory Commission, Washington DC.
 23. NCRP, 1980. Influence of Dose and its Distribution in Time on Dose-Response Relationships for Low-LET Radiation. Report No. 64, National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD, 1980.
 24. NRPB, 1988. National Radiological Protection Board. Risk of Radiation-Induced Cancer at Low doses and Low Dose-Rates For Radiation Protection Purposes. Document of the NRPB, Vol 6 (1) (195) NRPB, Chilton, Oxford, 1988.
 25. Pierce, D.A. and M. Vaeth, 1989. Pierce D.A., Vaeth M. The shape of the cancer mortality dose-response curve for atomic bomb survivors // RERF TRn-89. 1989; and Pierce D.A., Vaeth M. Cancer risk estimation from the A-bomb survivors: extrapolation to low doses, use of relative risk models and other uncertainties. in: Low Dose Radiation: Biological Bases of Risk Assessment. (K.F. Haverstock and J.W. Stather, eds.) Taylor and Francis, London, 1989, P. 54–69.
 26. Preston, 2011. From epidemiology to risk factors aka DDREF: lights and shadows. Third MELODI Workshop. Rome, 2–4 November 2011. http://www.melodi-online.eu/ws3_pres.html
 27. Rail et al., 1985. Rail J. E., Beebe G. W., Hoel D. G. et al. Report of the National Institutes of Health Ad Hoc Working Group to Develop the Radioepidemiological Tables. US Government Printing Office, Washington, DC, 1985.
 28. Rühm, 2015. Rühm W., Helmholtz Center Munich, Germany. Third International Symposium on the System of Radiological Protection. Seoul, Korea. October 22, 2015
 29. Rühm et al., 2015. Rühm W., Woloschak G.E., Shore R.E. et al. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection // Radiat. Environ. Biophys. 2015. Vol. 54. № 4. P. 379–401. doi: 10.1007/s00411-015-0613-6. Epub 2015 Sep 5.
 30. SSK, 2014. Dosis- und Dosisleistungs-Effektivitätsfaktor (DDREF). Empfehlung der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung. Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety (Adopted at the 268th meeting of the German Commission on Radiological Protection on 13 and 14 February 2014)
 31. Thomson J.F., Grahn D., Life shortening in mice exposed to fission neutrons and gamma rays. VIII. Exposures to continuous gamma radiation // Radiat. Res. 1989. № 118, P. 151–160.
 32. UNGA, 1993. United Nations General Assembly. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Official Records of the forty-eighth session of the United Nations General Assembly, Supplement No. 46. Document A/48/46. 23 September 1993.
 33. UNGA, 2006. United Nations General Assembly. Report of the fifty-fourth session (29 May–2 June 2006) of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sixty-first session of the United Nations General Assembly, Official Records, Supplement, No. 46 (A/61/46).
 34. UNGA, 2016. United Nations General Assembly. Report of the sixty-third session (27 June–1 July 2016) of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Seventy-first session of the United Nations General Assembly, Official Records, Supplement No. 46, Document A/71/46.
 35. UNSCEAR, 1958. UNSCEAR. Official Records of the General Assembly, Thirteenth Session, Supplement No. 17 (A/3838). UNSCEAR 1958 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations, New York, 1958.
 36. UNSCEAR, 1962. UNSCEAR. Official Records of the General Assembly, Seventeenth Session, Supplement No. 16 (A/5216). UNSCEAR 1962 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, United Nations, New York, 1962.
 37. UNSCEAR, 1964. UNSCEAR. Official Records of the General Assembly, Nineteenth Session, Supplement No. 14 (A/5814). UNSCEAR 1964 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, United Nations, New York, 1964.
 38. UNSCEAR, 1969. UNSCEAR. Official Records of the General Assembly, Twenty-Fourth Session, Supplement No. 13 (A/7613). UNSCEAR 1969 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, United Nations, New York, 1969.
 39. UNSCEAR, 1972. Ionizing Radiation: Levels and Effects. Volume I: Levels. UNSCEAR 1972 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1972 Report to the General Assembly, with annexes. United Nations sales publication E.72.IX.17 and 18. United Nations, New York, 1972.
 40. UNSCEAR, 1977. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 1977 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1977 Report to the General Assembly, with annexes. United Nations sales publication E.77.IX.1. United Nations, New York, 1977.
 41. UNSCEAR, 1982. Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects. UNSCEAR 1982 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1982 Report to the General Assembly, with annexes. United Nations sales publication E.82.IX.8. United Nations, New York, 1982.
 42. UNSCEAR, 1986. Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 1986 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1986 Report to the General Assembly, with annexes. United Nations sales publication E.86.IX.9. United Nations, New York, 1986.
 43. UNSCEAR, 1993. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 1993 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1993 Report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations sales publication E.94.IX.2. United Nations, New York, 1993.
 44. UNSCEAR, 1994. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 1994 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1994 Report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations sales publication E.94.IX.11. United Nations, New York, 1994.
 45. UNSCEAR, 1996. Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report. Volume I: Report to the General Assembly, Scientific Annexes A and B. and Volume II: Scientific Annexes C, D and E. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations sales publication E.08.IX.6 and E.09.IX.5. United Nations, New York, 2008 & 2009.
 46. UNSCEAR, 2000. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume II: Effects. UNSCEAR 2000 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations sales publication E.00.IX.4. United Nations, New York, 2000.
 47. UNSCEAR, 2010. Summary of low-dose radiation effects on health UNSCEAR 2010 Report. Report of the fifty-seventh session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation., United Nations sales publication M.II.IX.4. United Nations, New York, 2011.
 48. UNSCEAR, 2012. Biological mechanisms of radiation actions at low doses. White Paper to guide the Scientific Committee's future programme of work. United Nations, New York, 2012
 49. UNSCEAR, 2014. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Volume I: Report to the General Assembly and Scientific Annex A. UNSCEAR 2013 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations sales publication E.14.IX.1. United Nations, New York, 2014.
 50. UNSCEAR, 2015. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation UNSCEAR 2012 Report. Report to the General Assembly and Scientific Annexes A and B. Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations sales publication E.16.IX.1. United Nations, New York, 2015.
 51. USNRC, 2005. Staff Review Of The National Academies Study Of The Health Risks From Exposure To Low Levels Of Ionizing Radiation (BEIR VII). Luis A. Reyes (Director for Operations). Nuclear Regulatory Commission. SECY-05-0202. October 29, 2005.
 52. USNRC, 2017. United States Nuclear Regulatory Commission. Code of Federal Regulations; Title 42; Chapter I; Subchapter G; Part 81; Subpart B; Section 81.4, (b) Definition of Dose and dose rate effectiveness factor (DDREF). [<https://www.law.cornell.edu/cfr/text/42/81.4>]
 53. WHO, 2013. Health risk assessment from the nuclear accident after the 2011 Great East Japan earthquake and tsunami based on a preliminary dose estimation. World Health Organization, Geneva

Коэффициент эффективности (DDREF) дозы и мощности дозы: ненужные, спорные и противоречивые вопросы

Абель Хулио Гонзалес

E-mail: abel_j_gonzalez@yahoo.com, agonzalez@arn.gob.ar

Абель Хулио Гонзалес – академик, представитель в НКДАР ООН, член Совета МАГАТЭ, экс-заместитель председателя МКРЗ и ИРРА. Autoridad Regulatoria Nuclear de Argentina (ARN) [аргентинский орган ядерного регулирования], Буэнос-Айрес, Аргентина

Abstract

Цель: Целью данной статьи является обзор происхождения и эволюции понятия, называемого коэффициентом эффективности дозы и мощности дозы облучения (DDREF), критический анализ этого понятия, а также предложения по его использованию.

Материал и методы: Взяв за основу отчеты НКДАР ООН и рекомендации МКРЗ, автор в данной статье описал эволюцию (с 70-х гг. прошлого века) понимания вопросов радиационного риска при облучении в малых дозах и при низких мощностях доз. Население обычно облучается в дозах намного меньших (и с более низкой мощностью дозы), чем те группы лиц, для которых имеются количественные оценки радиационных эффектов. Впервые предложение о введении «коэффициента уменьшения», аналогичного DDREF, возникло в связи с необходимостью оценки радиационного риска при малых дозах и низких мощностях доз на базе имеющихся фактических данных о радиационном риске, который оценивался при больших дозах и высоких мощностях доз. Оценки радиационных эффектов для здоровья получены в основном из эпидемиологических исследований, рассматривающих облучение в больших дозах при высоких мощностях доз, однако люди обычно подвергаются радиационному облучению при значительно более низких уровнях. Для малых доз и низких мощностей доз нет эпидемиологических данных об эффектах их действия. Не существует и биологических индикаторов радиационно-индуцированных эффектов на здоровье при облучении в малых дозах. Сравниваются официальное представление и математическая формулировка понятия DDREF в документах НКДАР ООН и МКРЗ (в 1990-х гг.). В статье подчеркивается, что в настоящее время при оценках радиационного риска НКДАР ООН не используют понятие DDREF, делая его тем самым де факто ненужным для целей определения радиационного риска. В статье обобщается использование концепции DDREF для целей радиационной защиты, а также степень понимания и связанные с этим опасения по поводу DDREF (в особенности после аварии на атомной станции Фукусима-1). В заключение, в статье обсуждаются эпистемологические недостатки самого понятия.

В 1980-е гг. продолжался анализ того, каким должна быть эволюция понятия DDREF. В Публикации 60 МКРЗ обобщена история вопроса. Экспериментальные данные о зависимости «доза–эффект» и влиянии мощности дозы были всесторонне рассмотрены в отчете Национального Совета по Радиационной защите и Измерениям США. Был сделан вывод, что форма зависимости «доза–эффект» для больших доз и высоких мощностей доз была, вероятно, линейно-квадратичной в большинстве биологических систем. Таким образом, базовая парадигма, представленная МКРЗ десятилетием ранее, была закреплена, и она доминировала в последующие годы. Для облучения в малых дозах при низких мощностях доз ответ считался часто эффективно линейным, как ожидалось, соответствующим линейно-квадратичному ответу при малых дозах. В линейно-квадратичной форме, $E = aD + bD^2$, эффект изначально увеличивается линейно с дозой, т.е. значение эффекта на единицу дозы $E/D = a$ является постоянным. Далее эффект возрастает быстрее, т.к. вклад квадратичной части зависимости начинает перевешивать вклад линейного участка. При более высоких дозах эффективность часто снова снижается в связи с эффектом клеточной гибели, что, в свою очередь, снижает количество подверженных риску клеток. В линейно-квадратичном уравнении отношение параметров для линейных и квадратичных членов a/b имеет размер дозы, и ее значение отражает относительный вклад линейного и квадратичного члена. Таким образом, если $a/b = 1$ Гр, то при 1 Гр вклады в эффект линейного и квадратичного члена будут равны. Комитет NCRP определил коэффициент мощности дозы (DREF) как отношение наклона кривой «доза–эффект» в диапазоне высоких доз к наклону кривой «доза–эффект» в диапазоне малых доз ионизирующего излучения.

Тогда $DREF = 1 + b/a$. Это станет основой для математической формулировки DDREF, которая будет разработана НКДАР ООН, и будет сделан неожиданный вывод, что наблюдаемый DREF в экспериментальных ситуациях не является константой, а зависит от диапазона доз и мощности доз в проведенных исследованиях.

Пересмотр необходимости использования DDREF для оценки радиационного риска произошел в результате многочисленных научных достижений, происшедших в течение четверти века после введения данного понятия. Эти научные достижения в области статистического анализа, радиоэпидемиологии и радиобиологии привели к тому, что возникла необходимость пересмотра использования DDREF при оценке радиационного риска. По-видимому, DDREF вытеснили научные разработки, и его использование стало ненужным для оценки радиационного риска. Понятие также представляется спорным для целей радиационной защиты, очевидно, неоднозначным и эпистемологически сомнительным.

Заключение: Представляется целесообразным, что: (i) можно определенно прекратить использовать DDREF для оценок радиационного риска; (ii) с учетом того, что цели радиационной защиты отличаются от задач оценки радиационного риска, можно также рассмотреть прекращение использования DDREF для радиационной защиты; (iii) для ситуаций радиационного облучения с имеющимися эпидемиологическими данными, которые можно научно проверить (а именно, данными, которые можно подтвердить и верифицировать, а, следовательно, опровергнуть) радиационные риски следует продолжать считать как вероятностными (стохастическими) явлениями; а также, (iv) для радиационных ситуаций, где нет прямых научных доказательств эффектов, либо их невозможно получить, радиационные риски необходимо предполагать на основании косвенных доказательств, научных выводов и профессиональной оценки, с целью оценки их правдоподобия относительно субъективных вероятностей.

Ключевые слова: облучение, дозы, мощности доз, коэффициент эффективности, оценки радиогенных рисков, стохастические эффекты радиационного воздействия

Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» выражает благодарность С.М. Шинкареву, С.А. Романову, М.Э. Сокольникову, С.В. Осовцу за подготовку к публикации данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

См. С. 25–26

В.И. Тельнов, Ф.Д. Третьяков, П.В. Окатенко**ИНКОРПОРАЦИЯ ПЛУТОНИЯ-239 И СОКРАЩЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ
У РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК» ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ И НЕОПУХОЛЕВЫХ ПРИЧИНАХ СМЕРТИ**

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерк, Челябинская обл. E-mail: tvj@subi.su

Тельнов В.И. – к.м.н., с.н.с., зам. директора по научной работе; Третьяков Ф.Д. – к.м.н., с.н.с., зав. отделом радиационной безопасности; Окатенко П.В. – начальник группы лаборатории радиационной эпидемиологии

Реферат

Цель: Оценка влияния инкорпорации плутония-239 на продолжительность жизни у работников ПО «Маяк» на основе анализа смертности и возраста смерти при опухолевых и неопухолевых заболеваниях с учетом органов основного и неосновного депонирования радионуклида.

Материал и методы: В анализ включена когорта работников ПО «Маяк» 1948–1958 гг. найма с известным содержанием плутония-239 в организме численностью 3478 чел., в том числе 2414 мужчин (1739 умерших и 675 живых) и 1064 женщины (604 умерших и 460 живых). В зависимости от инкорпорации плутония-239 оценивали продолжительность жизни как интегральную характеристику повышенной и преждевременной смертности на основе анализа смертности и возраста смерти при опухолевой и неопухолевой патологии органов основного и неосновного депонирования радионуклида. Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA.

Результаты: Установлено, что с увеличением инкорпорации плутония-239 в организме умерших работников происходит сокращение продолжительности жизни в целом на 5,2 года у мужчин и на 6,6 года у женщин, а после начала работы – на 6,9 лет у мужчин и на 7,7 лет у женщин. Во всей когорте снижение продолжительности жизни было менее выраженным и составило 4,2 года у мужчин и 2,7 года – у женщин, а после начала работы – соответственно 6,2 лет и 3,0 года. Установлена связь повышения смертности от опухолевых причин у мужчин и женщин, главным образом, за счет злокачественных новообразований легких и печени, являющихся основными органами депонирования плутония-239. Впервые выявлено связанное с инкорпорацией плутония-239 снижение возраста смерти (преждевременная смертность) при опухолевой и неопухолевой патологии основных и не основных органов депонирования как у мужчин, так и у женщин. При этом в отличие от повышенной смертности, преждевременная смертность отмечалась при всех изученных причинах смерти в виде достоверного сдвига или тенденции. Повышенная и преждевременная смертность – это два относительно разных процесса, приводящих к сокращению продолжительности жизни у профессиональных работников, подвергшихся инкорпорации плутония-239.

Ключевые слова: когорта работников ПО «Маяк», плутоний-239, органы основного и неосновного депонирования, опухолевые и неопухолевые причины смерти, возраст смерти, возраст найма на работу, продолжительность жизни

Поступила: 30.10.2016. Принята к публикации: 20.02.2017

Введение

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о неблагоприятном влиянии ионизирующего излучения на состояние здоровья облученных людей. На это указывают данные по оценке влияния радиации как на различные системы организма облученных людей, так и на развитие пострadiационных эффектов, проявляющихся на более низких уровнях биологической организации [1]. Однако для интегральной характеристики неблагоприятного влияния ионизирующего излучения на организм в целом наиболее информативным показателем, по мнению ряда исследователей, является сокращение продолжительности жизни (ПЖ) у облученных людей [2, 3]. В результате проведенных исследований было установлено достоверное влияние облучения на сокращение ПЖ у японцев, подвергшихся атомной бомбардировке [4]. Вместе с тем, данная проблема продолжает обсуждаться в отношении других категорий облученных людей, в особенности подвергшихся хроническому облучению [5]. Однако исследований такого рода в литературе явно недостаточно. Кроме того, в выполненных исследованиях вообще не изучалась роль отдельных причин смерти в сокращении ПЖ у облученных людей. В этом отношении большого внимания заслуживает когорта работников ПО «Маяк», которые подвергались преимущественно хроническому внешнему и внутреннему облучению в широком диапазоне доз. До настоящего времени исследований влияния инкорпорации плу-

тония-239 на ПЖ у людей не проводилось, тогда как результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о существенном сокращении ПЖ у млекопитающих при разных путях поступления различных соединений плутония-239 [6].

Следует отметить, что смертность работников ПО «Маяк» хорошо изучена в плане оценок канцерогенного риска [7]. Целью настоящего исследования явилась оценка влияния инкорпорации плутония-239 на ПЖ у работников ПО «Маяк» на основе анализа смертности и возраста смерти при опухолевых и неопухолевых причинах смерти с учетом органов основного и неосновного депонирования радионуклида. Данное исследование явилось логическим продолжением выполненных ранее работ [8, 9].

Материал и методы

Материалом для исследования явилась когорта работников 1948–1958 гг. найма (1901–1940 годов рождения) с известным содержанием плутония-239 в организме, входящая в состав Медико-дозиметрического регистра персонала ПО «Маяк» [10], и прослеженная до 2009 года. Доля умерших составила 71,2 % среди мужчин и 53,3 % среди женщин (всего – 66,2 %), что является допустимым для изучения ПЖ у данной когорты [4]. Сведения о дозах внешнего гамма-облучения были получены в отделе радиационной и общей безопасности ПО «Маяк» по данным индивидуального фотоконтроля [11]. Данные по инкорпорации плутония-239 в

организме были получены в дозиметрическом отделе ЮУрИБФ на основе дозиметрической системы «Дозы 2008», разработанной в рамках российско-американского сотрудничества [12]. Распределение накопленных доз внешнего гамма-облучения и инкорпорации плутония-239 в организме во всей когорте и в субкогортах умерших и живых работников ПО «Маяк» было представлено ранее [9].

Сведения о причинах смерти и другие характеристики умерших лиц были получены из Регистра причин смерти населения Озерска [13], а также из медицинской и архивной документации. Демографический анализ включал изучение ПЖ в выделенной когорте работников в зависимости от инкорпорации плутония-239, возраста смерти и показателя смертности, т.е. числа случаев смерти (ЧСС) на 10^5 человеко-лет наблюдения во всей когорте, включающей умерших и живых, по формуле:

$$\text{ЧСС на } 10^5 \text{ чел.-лет} = \text{ЧСС}/\text{ЧЧЛ} \times 100000,$$

где: ЧСС – число случаев смерти за период наблюдения от начала работы до 2009 года; ЧЧЛ – число человеко-лет наблюдения.

Анализ проводился для опухолевых (злокачественные новообразования) и неопухолевых причинах смерти (по МКБ-9) с учетом органов основного (легкие и печень за исключением скелета) и неосновного (другие органы) депонирования радионуклида. Кроме того, была проведена оценка ПЖ работников с учетом возраста найма на работу. Такой подход имеет важное значение, т.к. именно с возраста найма на работу и начинается изучение когорты работников, за пределами которой остаются демографические события предшествующего периода в исходной популяции. Так, если согласно таблицам смертности переписи населения России 1959 года ожидаемая ПЖ при рождении у мужчин и женщин составляла 62,8 и 71,1 год, то в возрасте 24 года – 44,1 и 51,7 соответственно [14]. В конечном счёте, расчетная ПЖ, как сумма 24 лет и ожидаемой

ПЖ для данного возраста составляла 68,1 и 75,7 лет соответственно, что примерно на 5 лет больше.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0.

Результаты исследования и обсуждение

Ранее было установлено, что в когорте работников ПО «Маяк» 1948–1958 гг. найма наибольшую достоверную положительную корреляционную связь возраст смерти, т.е. ПЖ, имел с возрастом найма на работу, меньшую – с инкорпорацией плутония-239 и не был связан с накопленной дозой внешнего гамма-облучения [9]. При этом содержание плутония-239 не имело существенной связи с накопленной дозой внешнего гамма-облучения.

Для дальнейшего анализа субкогорты умерших была подразделена на 5 практически одинаковых групп ($n = 468-469$) в зависимости от уровня содержания плутония-239. Далее эти группы были подразделены на гендерные подгруппы. Как видно из табл. 1, с увеличением содержания плутония-239 в организме наблюдалось снижение среднего возраста смерти, т.е. сокращение ПЖ как у мужчин (максимально на 5,2 лет), так и у женщин (максимально на 6,9 лет). Учитывая существенную связь возраста найма на работу с возрастом смерти, была также определена ПЖ после начала работы (как разница между ПЖ и возрастом найма), которая снижалась с увеличением содержания плутония-239 в организме (максимально у мужчин на 6,6 лет и у женщин на 7,7 лет). Следует отметить, что согласно данным переписи населения Российской Федерации 1959 г., ожидаемая продолжительность предстоящей жизни в наблюдаемом диапазоне возраста найма на работу от 24,2 до 25,6 лет у мужчин и от 24,8 до 25,6 лет у женщин составляла от 43,9 и 42,7 лет у мужчин и от 50,9 до 50,2 лет у женщин соответственно [14]. При этом расчетная ПЖ, как сумма возраста найма и ожидаемой ПЖ для данного

Таблица 1

Сокращение продолжительности жизни (ПЖ) в субкогорте умерших работников с разным содержанием плутония-239 в организме

Группы по содержанию плутония-239 в организме, кБк	<i>n</i>	Год рождения	ПЖ, лет	Сокращение ПЖ, лет	Возраст найма на работу, лет	ПЖ после начала работы, лет	Сокращение ПЖ после начала работы, лет
Мужчины (<i>n</i> = 1739)							
1-я: < 0,200	313	1925,5	69,6 ± 0,54	–	24,2 ± 0,32	45,4 ± 0,48	–
2-я: 0,200–0,525	362	1925,6	67,7 ± 0,49 ^b	1,9	24,4 ± 0,33	43,3 ± 0,45 ^b	2,1
3-я: 0,526–1,070	350	1925,5	67,2 ± 0,50 ^b	2,4	24,2 ± 0,29	43,0 ± 0,46 ^d	2,4
4-я: 1,071–2,710	354	1925,1	66,7 ± 0,52 ^c	2,9	24,7 ± 0,32	42,0 ± 0,50 ^d	3,4
5-я: > 2,710	360	1922,8 ^d	64,4 ± 0,58 ^d	5,2	25,6 ± 0,34 ^c	38,8 ± 0,55 ^d	6,6
Женщины (<i>n</i> = 604)							
1-я: < 0,200	155	1926,4	74,6 ± 0,66	–	24,8 ± 0,44	49,8 ± 0,58	–
2-я: 0,200–0,525	107	1925,6	73,4 ± 0,86	1,2	25,4 ± 0,53	48,0 ± 0,73 ^a	1,8
3-я: 0,526–1,070	118	1926,4	72,9 ± 0,74	1,7	23,7 ± 0,47	49,2 ± 0,73	0,6
4-я: 1,071–2,710	115	1925,6	72,2 ± 0,82 ^a	2,4	25,1 ± 0,51	47,1 ± 0,77 ^b	2,7
5-я: > 2,710	109	1924,0 ^d	67,7 ± 1,19 ^c	6,9	25,6 ± 0,49	42,1 ± 1,16 ^d	7,7

Примечание: Здесь и далее отмечены достоверные различия с первой группой: ^a – $p < 0,05$; ^b – $p < 0,01$; ^c – $p < 0,001$; ^d – $p < 0,0001-0,00001$

Таблица 2

Сокращение продолжительности жизни (ПЖ) во всей когорте работников (умерших и живых) с разным содержанием плутония-239 в организме

Группы по содержанию плутония-239 в организме, кБк	n	Год рождения	ПЖ, лет	Сокращение ПЖ, лет	Возраст найма на работу, лет	ПЖ после начала работы, лет	Сокращение ПЖ после начала работы, лет
Мужчины (n = 2414)							
1-я: < 0,200	504	1929,8	70,8 ± 0,36	–	22,9 ± 0,23	47,9 ± 0,34	–
2-я: 0,200–0,525	520	1929,8	69,4 ± 0,38 ^b	1,4	23,4 ± 0,25	46,0 ± 0,37 ^c	1,9
3-я: 0,526–1,070	488	1929,1	68,8 ± 0,40 ^c	2,0	23,3 ± 0,24	45,5 ± 0,39 ^d	2,4
4-я: 1,071–2,710	466	1928,6	68,5 ± 0,44 ^c	2,3	23,8 ± 0,26	44,7 ± 0,44 ^d	3,2
5-я: > 2,710	436	1926,6 ^d	66,6 ± 0,54 ^d	4,2	24,9 ± 0,30	41,7 ± 0,55 ^d	6,2
Женщины (n = 1062)							
1-я: < 0,200	251	1927,9	75,6 ± 0,45	–	23,6 ± 0,32	52,0 ± 0,42	–
2-я: 0,200–0,525	195	1927,7	75,1 ± 0,54	0,5	23,7 ± 0,36	51,4 ± 0,50	0,6
3-я: 0,526–1,070	209	1927,4	75,2 ± 0,50	0,4	23,2 ± 0,31	52,2 ± 0,49	0
4-я: 1,071–2,710	201	1926,9	75,0 ± 0,55	0,6	23,9 ± 0,34	51,1 ± 0,56	0,9
5-я: > 2,710	206	1926,2 ^c	72,9 ± 0,75 ^b	2,7	23,9 ± 0,32	49,0 ± 0,80 ^c	3,0

Примечание: Обозначения те же, что и в табл. 1

возраста, колебалась от 68,1 до 68,3 лет у мужчин и от 75,7 до 75,8 лет у женщин, т.е. была практически одинаковой. При анализе сокращения ПЖ во всей когорте работников (умерших и живых) в зависимости от содержания плутония-239 было установлено снижение ПЖ (максимально на 4,2 года у мужчин и на 2,7 года у женщин). Такое сокращение ПЖ после начала работы во всей когорте работников составило 6,2 лет у мужчин и 3,0 года – у женщин (табл. 2). Следует отметить, что эффект сокращения ПЖ в группах мужчин и женщин с наибольшей инкорпорацией плутония-239 на самом деле является более выраженным, т.к. представители этих групп относительно 1-й группы родились раньше на 2,7 и 2,4 года (умершие) и на 3,2 и 1,7 года (вся когорта) соответственно (табл. 1 и 2).

При сравнении смертности в 4-й и 5-й группах мужчин с более высоким содержанием плутония-239 в организме (более 1,069 кБк) относительно 1-й группы выявлено достоверное повышение данного показателя при всех опухолевых причинах смерти, которое было обусловлено, как видно из табл. 3, исключительно повышением смертности от опухолевой патологии органов основного депонирования радионуклида. Смертность при всех неопухолевых причинах у мужчин 3-й и 4-й групп были достоверно повышены, а в 5-й группе не имели существенных отличий. При этом, как видно из табл. 3, повышение смертности в 3-й группе было обусловлено неопухолевой патологией органов основного и неосновного депонирования, в 4-й группе – неопухолевой патологией органов неосновного депониро-

Таблица 3

Смертность (на 10⁵ чел.-лет) и возраст смерти (ВС, лет) при опухолевой и неопухолевой патологии в группах работников с разным содержанием плутония-239 в организме с учетом органов основного и неосновного депонирования радионуклида

Причины смерти	Группы по содержанию плутония-239 в организме, кБк									
	1-я: < 0,200		2-я: 0,200–0,525		3-я: 0,526–1,069		4-я: 1,070–2,708		5-я: >2,708	
	на 10 ⁵ чел.-лет	ВС, лет	на 10 ⁵ чел.-лет	ВС, лет	на 10 ⁵ чел.-лет	ВС, лет	на 10 ⁵ чел.-лет	ВС, лет	на 10 ⁵ чел.-лет	ВС, лет
Мужчины										
Опухолевые	376,9	68,2	455,7	66,3	454,9	65,8	542,5 ^b	66,2	880,0 ^d	62,7 ^c
Легких и печени	107,7	64,7	138,0	65,3	139,6	66,5	216,0 ^b	65,5	511,5 ^d	62,8
Других органов	269,2	69,6	317,7	66,7	315,3	65,5	326,5	66,7	368,5	62,7
Неопухолевые	919,6	70,2	1057,7	68,2 ^a	1121,4 ^a	67,7 ^b	1157,0 ^a	67,0 ^b	1100,0	65,1 ^c
Легких и печени	33,1	70,1	46,0	72,8	72,1	66,8	57,6	71,0	99,0 ^a	64,4
Других органов	886,4	70,2	1011,7	67,8	1049,4	67,8	1099,4 ^a	66,8	1001,0	65,1
Все причины	1296,5	69,6	1513,4 ^a	67,7 ^b	1576,3 ^a	67,2 ^c	1699,5 ^c	66,7 ^c	1980,1 ^d	64,4 ^d
Человеко-лет наблюдения	24142		23920		22204		20830		18181	
Женщины										
Опухолевые	298,8	71,5	279,4	70,0	284,1	70,5	272,6	64,6 ^b	475,5 ^a	62,3 ^c
Легких и печени	23,0	72,3	20,0	82,5	0	–	87,6 ^a	65,4	336,8 ^d	61,6
Других органов	275,8	71,4	259,4	69,0	284,1	70,5	185,0	64,2	138,7 ^a	65,0
Неопухолевые	888,8	75,6	788,2	74,6	797,4	73,7	847,0	74,6	604,3 ^a	72,0 ^a
Легких и печени	23,0	73,3	49,9	68,8	27,5	69,3	29,2	72,3	79,3 ^a	62,3
Других органов	865,8	75,7	738,3	74,5	769,9	73,9	817,8	74,5	525,1 ^c	72,0
Все причины	1187,6	74,6	1067,5	73,4	1081,6	72,9	1119,7	72,2 ^a	1079,8	67,7 ^c
Человеко-лет наблюдения	13052		10023		10910		10271		10094	

Примечание: Обозначения те же, что и в табл. 1

вания. В целом смертность при всех причинах достоверно повышалась во 2–5-й группах по нарастающей с увеличением инкорпорации плутония-239.

У женщин по сравнению с мужчинами имелись некоторые особенности, в частности достоверное повышение смертности при опухолевой патологии наблюдалось только в 5-й группе. Основной вклад в это повышение вносила опухолевая патология органов основного депонирования плутония, а вклад опухолевой патологии органов неосновного депонирования при этом достоверно снижался (табл. 3). Повышение смертности при опухолевой патологии органов основного депонирования у женщин 4-й группы не приводило к увеличению смертности при всех опухолевых причинах вследствие относительно меньшего вклада опухолевой патологии других органов. Достоверное снижение смертности при неопухолевой патологии в 5-й группе женщин, несмотря на ее достоверное повышение в органах основного депонирования, было обусловлено ее значимым снижением в органах неосновного депонирования. Вследствие этого, так же как и при опухолевых причинах, смертность при всех причинах смерти в данной группе не имела отчетливых различий от остальных групп. По-видимому, такую ситуацию можно объяснить тем, что в 5-й группе значительно бо́льшая доля женщин умерла в более раннем возрасте от злокачественных новообразований органов основного депонирования, не доживая, таким образом, до патологии органов неосновного депонирования, реализующейся, как видно из табл. 3, в более позднем возрасте. Также следует отметить, что возраст смерти при опухолевой патологии у мужчин и женщин был близким в отличие от неопухолевой патологии.

В отличие от смертности, у работников была отмечена однотипная динамика для среднего возраста

смерти, который снижался с увеличением инкорпорации плутония-239 при всех анализируемых причинах смерти. Это снижение отмечалось уже при содержании радионуклида в организме более 0,200 кБк при неопухолевых и всех причинах у мужчин (2-я группа) и более 0,525 кБк при всех причинах у женщин (3-я группа). Важно отметить, что в отличие от смертности, которая не повышалась при опухолевой патологии органов неосновного депонирования плутония и в меньшей степени повышалась при неопухолевых причинах смерти, средний возраст смерти, как при всех опухолевых, так и при всех неопухолевых причинах смерти, снижался (табл. 3).

Результаты оценки абсолютного сокращения ПЖ при всех причинах смерти во 2–5-й группах работников относительно 1-й группы, принятой в данном случае за некий стандарт, свидетельствуют о довольно монотонном снижении ПЖ во 2–4-й группах и более резком снижении в 5-й группе, как у мужчин, так и у женщин (табл. 4). При этом максимальное снижение ПЖ, имеющее выраженные гендерные особенности, наблюдалось при опухолевых причинах смерти (5,5 лет у мужчин и 9,2 лет у женщин) по сравнению с неопухолевыми причинами (5,1 лет у мужчин и 3,6 лет у женщин). Ведущей компонентой снижения ПЖ у мужчин была опухолевая патология органов неосновного депонирования, а у женщин, напротив, – патология органов основного депонирования. Что касается неопухолевого снижения ПЖ, то как у мужчин, так и у женщин ведущей компонентой была патология органов основного депонирования. В заключение следует особо отметить тот факт, что сокращение ПЖ, связанное с инкорпорацией плутония-239, наблюдалось при всех анализируемых причинах смерти.

Таблица 4

Сокращение продолжительности жизни (лет) при опухолевой и неопухолевой патологии в группах умерших работников с разным содержанием плутония-239 в организме с учетом органов основного и неосновного депонирования радионуклида

Причины смерти	Группы по содержанию плутония-239 в организме, кБк				
	1-я: < 0,200	2-я: 0,200–0,525	3-я: 0,526–1,069	4-я: 1,070–2,708	5-я: >2,708
Мужчины					
Опухолевые:	68,2 лет	–1,9	–2,4	–2	–5,5
Легких и печени	64,7 лет	+0,6	+1,8	+0,8	–1,9
Других органов	69,6 лет	–2,9	–4,1	–2,9	–6,9
Неопухолевые:	70,2 лет	–2,0	–2,5	–3,2	–5,1
Легких и печени	70,1 лет	2,7	–3,3	–0,9	–5,7
Других органов	70,2 лет	–2,4	–2,4	–3,4	–5,1
Все причины	69,6 лет	–1,9	–2,4	–2,9	–5,2
Женщины					
Опухолевые:	71,5 лет	–1,5	–1,0	–6,9	–9,2
Легких и печени	72,3 лет	+10,2	0	–6,9	–10,7
Других органов	71,4 лет	–2,4	–0,9	–7,2	–6,4
Неопухолевые:	75,6 лет	–1,0	–1,9	–1,0	–3,6
Легких и печени	73,3 лет	–4,5	–4,0	–1,0	–11,0
Других органов	75,7 лет	–1,2	–1,8	–1,2	–3,7
Все причины	74,6 лет	–1,2	–1,7	–2,4	–6,9

Примечание: Представлены абсолютные отличия в продолжительности жизни работников 2–5-й групп относительно продолжительности жизни в 1-й группе

Таблица 5

Соотношение динамики смертности и возраста смерти при опухолевой и неопухолевой патологии в 5-й группе работников с разным содержанием плутония-239 в организме с учетом органов основного и неосновного депонирования радионуклида

Причины смерти	Мужчины		Женщины	
	Смертность	Возраст смерти	Смертность	Возраст смерти
Опухолевые:	Повышена	Снижен	Повышена	Снижен
Легких и печени	Повышена	Снижен	Повышена	Снижен
Других органов	Не повышена	Снижен	Не повышена	Снижен
Неопухолевые:	Не повышена	Снижен	Снижена	Снижен
Легких и печени	Повышена	Снижен	Повышена	Снижен
Других органов	Не повышена	Снижен	Снижена	Не снижен
Все причины	Повышена	Снижен	Не повышена	Снижен

Примечание: представлены отличия 5-й группы относительно 1-й группы

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о сокращении ПЖ у работников ПО «Маяк», подвергшихся инкорпорации плутония-239. С демографической точки зрения в основе сокращения ПЖ лежат два процесса: повышенная смертность и снижение возраста смерти, т.е. преждевременная смертность. Эти два процесса, как видно из табл. 5, не взаимосвязаны. На различия в динамике двух процессов при новообразованиях указывают данные Росстата, согласно которым с 2005 по 2013 гг. коэффициенты смертности у населения России практически не менялись (232,6–237,7 у мужчин и 171,5–178,0 у женщин на 100 тыс.), а возраст смерти повысился на 3,2 и 2,8 лет соответственно [15, 16]. Такая ситуация явилась основанием для разработки методического подхода к оценке вклада смертности и возраста смерти в динамику потерянных лет потенциальной жизни у населения [17]. Полученные данные позволяют высказать предположение о том, что преждевременная смертность при инкорпорации плутония-239 является не менее значимым фактором снижения ПЖ у работников ПО «Маяк», чем повышенная смертность. Разумеется, что у отдельного индивида ПЖ соответствует его возрасту смерти, однако, на групповом или популяционном уровнях ПЖ является итоговым результатом смертности и возраста смерти.

Следует отметить, что наблюдаемое у мужчин менее выраженное снижение возраста смерти при опухолевой патологии органов основного депонирования, и прежде всего легких, может быть связано с высокой распространенностью курения (от 76 до 83 %) в выделенных группах по плутонию, которое, как известно, является ведущим фактором риска рака легкого в данной гендерной группе населения [18].

Менее выраженное снижение ПЖ во всей когорте работников (см. табл. 2) можно в известной мере рассматривать как результат относительно большей радиорезистентности и, следовательно, выживаемости оставшихся в живых работников. Так, средний возраст в этой субкогорте на момент наблюдения составил $73,6 \pm 0,19$ лет у мужчин и $78,0 \pm 0,18$ лет – у женщин, т.е. был существенно выше ($p < 0,001$), чем у умерших

($67,1 \pm 0,24$ и $72,5 \pm 0,39$ лет соответственно). При этом возраст найма на работу у живых оказался достоверно ниже ($21,0 \pm 0,12$ и $21,9 \pm 0,15$ лет соответственно; $p < 0,001$), чем у умерших ($24,6 \pm 0,14$ и $24,9 \pm 0,22$ лет соответственно). Расчетная ПЖ с учетом возраста найма на работу у умерших работников составляла 69,2 лет у мужчин и 75,6 лет у женщин, тогда как у живых была несколько ниже (67,8 и 75,4 лет соответственно), что хорошо совпадает с демографическими представлениями о том, что лица, дожившие до более старшего возраста, должны иметь в целом большую ПЖ.

Большой интерес вызывают причины снижения ПЖ у работников ПО «Маяк». Если повышение смертности при опухолевой патологии органов основного депонирования плутония можно объяснить его мутагенным и эпигенетическим канцерогенным действием [19, 20], то снижение возраста смерти при опухолевой патологии органов неосновного депонирования и при неопухолевой патологии вообще, по-видимому, связано с радиотоксическим действием плутония на многие органы и системы организма, которое в значительной степени реализуется в более старшем возрасте, т.е. в процессе старения [6, 7, 21].

В настоящем исследовании осуществлялся статичный подход, при котором проводилась непосредственная оценка ПЖ, фиксирующая число прожитых лет. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности продолжения исследования на основе потенциального подхода – оценки потерянных годов потенциальной жизни (ПГПЖ) – potential years of life lost (PYLL), т.е. числа лет, не дожитых до нормативного возрастного предела, называемого жизненным потенциалом, и динамики числа не доживших до определенного возраста [20]. В последние годы потенциальные показатели ПЖ все шире и шире применяются в медицине труда [23, 24].

Выводы

1. С увеличением инкорпорации плутония-239 в организме умерших работников ПО «Маяк» происходит сокращение продолжительности жизни в целом на 5,2 года у мужчин и на 6,6 года у женщин, а после

начала работы – на 6,9 лет у мужчин и на 7,7 лет у женщин. Во всей когорте (живые и умершие) снижение продолжительности жизни было менее выраженным и составило 4,2 года у мужчин и 2,7 года у женщин, а после начала работы – соответственно 6,2 лет и 3,0 года.

2. Сокращение продолжительности жизни при инкорпорации плутония-239 в когорте работников ПО «Маяк» определяется не только повышением смертности при опухолевой патологии органов основного депонирования радионуклида, но и снижением возраста смерти при опухолевой патологии органов основного и неосновного депонирования радионуклида и неопухолевой патологии в целом.

3. Показатель сокращения продолжительности жизни является более информативным по сравнению с традиционными показателями риска, т.к. интегрально отражает не только повышенный риск смертности, но и снижение возраста смерти, т.е. преждевременную смертность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Публикация 103 МКРЗ: пер. с англ. Под общей ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. – М.: Изд. ООО ПКФ «Алана». 2009. 344 с.
2. Cameron J.R. Longevity is the most appropriate measure of health effects of radiation // *Radiology*. 2003. Vol. 229. № 1. P. 14–15.
3. Morfeld P. Years of life lost due to exposure: causal concepts and empirical shortcomings // *Epidemiol. Perspect. Innovat.* 2004. Vol. 1. № 4. P. 1–19.
4. Cologne J.B., Preston D.L. Longevity of atomic-bomb survivors // *Lancet*. 2000. Vol. 356. July 22. P. 303–311.
5. Kendall G.M., Muirhead C.R. Moderate dose rate ionizing radiation increases longevity? // *Brit. J. Radiol.* 2005. Vol. 78. № 930. P. 573–574.
6. Булдаков Л.А., Любчанский Э.Р., Москалев Ю.И., Нифатов А.П. Проблемы токсикологии плутония. – М.: Атомиздат. 1969. 368 с.
7. Плутоний. Радиационная безопасность. Под ред. Л.А. Ильина. – М.: Изд. АТ. 2005. 416 с.
8. Тельнов В.И., Третьяков Ф.Д., Окатенко П.В. Потерянные годы потенциальной жизни в когорте работников ПО «Маяк» 1948–1958 годов найма // *Вопр. радиац. безопасности*. 2014. № 3. С. 46–60.
9. Тельнов В.И. Плутоний и сокращение продолжительности жизни у профессиональных работников // *Гигиена и санитария*. 2015. Т. 94. № 3. С. 56–60.
10. Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С., Окатенко П.В. и соавт. Характеристика когорты рабочих атомного предприятия ПО «Маяк» // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 1998. Т. 43. № 6. С. 43–57.
11. Василенко Е.К., Миллер С., Якоб П. Дозиметрия внешнего облучения работников ПО «Маяк»: приборы, методы, результаты // *Вопр. радиац. безопасности*. 2000. № 2. С. 52–58.
12. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): Assessment of internal dose from measurement results of plutonium activity in urine // *Health Physics*. 2013. Vol. 104. № 4. P. 366–378.
13. Третьяков Ф.Д., Кошурникова Н.А., Креслов В.В. и соавт. Основные показатели смертности населения г. Озерска за 50 лет // *Вопр. радиац. безопасности*. 2002. № 1. С. 28–45.
14. Таблицы смертности населения России www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_ltmnu.php (22.09.2016).
15. Демографический ежегодник России, 2006: Стат. сб. – М.: Росстат. 2006. 561 с.
16. Демографический ежегодник России, 2014: Стат. сб. – М.: Росстат. 2014 http://www.gks.ru/bgd/regl/B14_16/Main.htm (30.09.2016).
17. Тельнов В.И., Тихонова М.А. Вклад смертности и возраста смерти в динамику потерянных лет потенциальной жизни у населения Уральского федерального округа и Российской Федерации // *Институты развития демографической системы общества: сборник материалов V Уральского демографического форума с международным участием*. – Екатеринбург: Институт экономики УрО РАН. 2014. С. 159–163.
18. Тельнов В.И., Третьяков Ф.Д., Окатенко П.В. Синергизм инкорпорации плутония и табакокурения в сокращении продолжительности жизни при раке легких у работников атомной промышленности // *Методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования химического загрязнения окружающей среды и его влияния на здоровье населения. Мат-лы пленума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды*. Москва. 2015. С. 424–427.
19. Zöllner S., Sokolnikov M.E., Eidemüller M. Beyond Two-Stage Models for Lung Carcinogenesis in the Mayak Workers: Implications for Plutonium Risk // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. №5. P. e0126238.
20. Тельнов В.И., Белински С.А., Русинова Г.Г. и соавт. Молекулярные маркеры рака легкого у работников атомной промышленности // *Вопр. радиац. безопасности*. 2002. № 4. С. 36–41.
21. Токарская З.Б., Тельнов В.И. Биохимические исследования при оценке состояния здоровья работников ПО «Маяк» в клинике Южно-Уральского института биофизики // *Вопр. радиац. безопасности*. 2003. Спец. выпуск. С. 53–63.
22. Практическая демография. Под ред. Л.Л. Рыбаковского. – М.: ЦСП. 2005. 280 с.
23. Яковлева Т. П. Оценка влияния условий труда на предстоящую продолжительность жизни работников // *Ученые записки Росс. гос. социал. ун-та*. 2009. № 5. С. 15–20.
24. Diandini R., Takahashi K., Park E.K. et al. Potential years of life lost caused by asbestos-related diseases in the world // *Amer. J. Ind. Med.* 2013. Vol. 56. № 9. P. 993–1000.

DOI 10.12737/article_58f0b95734e699.63790534

Pu-239 Incorporation and Lifetime Reduction in Mayak PA Workers with Tumor and Non-Tumor Related Death

V.I. Tel'nov, F.D. Tretyakov, P.V. Okatenko

FSUE Southern Urals Biophysics Institute of FMBA of Russia. Ozyorsk, Chelyabinsk region. E-mail: tvi@subi.su

V.I. Telnov – PhD in Medicine, Senior Researcher, Deputy Director on Scientific Work; F.D. Tretyakov – PhD in Medicine, Senior Researcher, Head of Department of Radiation Safety; P.V. Okatenko – Head of the Laboratory of Radiation Epidemiology Unit

Abstract

Purpose: Assessment of the impact of Pu-239 incorporation on Mayak workers lifetime based on the analysis of mortality and age in death at tumor and non-tumor diseases taking into consideration the main and secondary radionuclide deposition organs.

Material and methods: The cohort of Mayak workers hired from 1948 to 1958 with known Pu-239 body burden was included into the analysis. The cohort comprised 3478 individuals including 2414 men (1739 deceased and 675 alive) and 1064 women (604 deceased and 460 alive). Depending on Pu-239 incorporation the lifetime as integral characteristic of the increased and premature mortality was assessed based on the analysis of the mortality and age of death in tumor and non-tumor pathology of the main and secondary deposition organs. Statistical analysis was performed using STATISTICA software.

Results: It was found that with the increase of Pu-239 incorporation in the organism of the deceased workers a decrease of lifetime occurred by 5.2 years in men and by 6.6 years in women, and after starting work – by 6.9 years in men and by 7.7 years in women. In the whole cohort the decrease of lifetime was less expressed – by 4.2 years in men and by 2.7 years in women, and after starting work – by 6.2 and by 3.0 years correspondingly. We found the increase of levels of mortality from tumors in males, mainly from malignant neoplasms of the lung and liver, which are organs of Pu-239 main deposition. For the first time the associated with Pu-239 incorporation decrease of age at death (premature mortality) was found in case of tumor and non-tumor pathology of main and secondary deposition organs both for males and females. At that, unlike increased mortality, premature mortality was registered at all studied causes of death as a significant shift or tendency.

Conclusion: The conclusion was made that increased and premature mortality are two relatively different processes leading to the reduction of lifetime of professional workers exposed to the incorporation of Pu-239.

Key words: cohort of Mayak PA workers, Pu-239, organs of main and non-main deposition, tumor and non-tumor causes of death, age at death, employment age, lifetime

REFERENCES

1. Publikatsiya 103 MKRZ: per. s angl. Pod obshchey red. M.F. Kiseleva i N.K. Shandaly. – M.: Izd. OOO PKF «Alana». 2009. 344 s.
2. Cameron J.R. Longevity is the most appropriate measure of health effects of radiation // Radiology. 2003. Vol. 229. № 1. P. 14–15.
3. Morfeld P. Years of life due exposure: causal concepts and empirical shortcomings // Epidemiol. Perspect. Innovat. 2004. Vol. 1. № 4. P. 1–19.
4. Cologne J.B., Preston D.L. Longevity of atomic-bomb survivors // Lancet. 2000. Vol. 356. July 22. P. 303–311.
5. Kendall G.M., Muirhead C.R. Moderate dose rate ionizing radiation increases longevity? // Brit. J. Radiol. 2005. Vol. 78. № 930. P. 573–574.
6. Buldakov L.A., Lyubchanskij E.R., Moskalev Yu.I., Nifatov A.P. Problemy toksikologii plutoniya. – M.: Atomizdat. 1969. 368 s.
7. Plutoniij. Radiatsionnaya bezopasnost'. Pod red. L.A. Il'ina. – M.: Izd. AT. 2005. 416 s.
8. Tel'nov V.I., Tretyakov F.D., Okatenko P.V. Poteryannye gody potencial'noj zhizni v kogorte rabotnikov PO «Mayak» 1948–1958 godov najma // Vopr. radiac. bezopasnosti. 2014. № 3. S. 46–60.
9. Tel'nov V.I. Plutoniij i sokrashchenie prodolzhitel'nosti zhizni u professional'nyh rabotnikov // Gigiena i sanitariya. 2015. T. 94. № 3. P. 56–60.
10. Koshurnikova N.A., SHil'nikova N.S., Okatenko P.V. i soavt. Harakteristika kogorty rabochih atomnogo predpriyatiya PO «Mayak» // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 1998. T. 43. № 6. P. 43–57.
11. Vasilenko E.K., Miller S., Yakob P. Dozimetriya vneshnego oblucheniya rabotnikov PO «Mayak»: pribory, metody, rezul'taty // Vopr. radiac. bezopasnosti. 2000. № 2. P. 52–58.
12. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): Assessment of internal dose from measurement results of plutonium activity in urine // Health Physics. 2013. Vol. 104. № 4. P. 366–378.
13. Tretyakov F.D., Koshurnikova N.A., Kreslov V.V. i soavt. Osnovnye pokazateli smertnosti naseleniya g. Ozerska za 50 let // Vopr. radiac. bezopasnosti. 2002. № 1. P. 28–45.
14. Tablitsy smertnosti naseleniya Rossii www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_ltmnu.php (22.09.2016).
15. Demograficheskij ezhegodnik Rossii, 2006: Stat. sb. – M.: Rosstat. 2006. 561 s.
16. Demograficheskij ezhegodnik Rossii, 2014: Stat. sb. – M.: Rosstat. 2014 http://www.gks.ru/bgd/regl/B14_16/Main.htm (30.09.2016).
17. Tel'nov V.I., Tihonova M.A. Vklad smertnosti i vozrasta smerti v dinamiku poteryannyh let potencial'noj zhizni u naseleniya Ural'skogo federal'nogo okruga i Rossijskoj Federacii // Instituty razvitiya demograficheskoy sistemy obshchestva: sbornik materialov V Ural'skogo demograficheskogo foruma s mezhdunarodnym uchastiem. – Ekaterinburg: Institut ehkonomiki UrO RAN. 2014. P. 159–163.
18. Tel'nov V.I., Tretyakov F.D., Okatenko P.V. Sinergizm inkorporacii plutoniya i tabakokureniya v sokrashchenii prodolzhitel'nosti zhizni pri rake legkih u rabotnikov atomnoj promyshlennosti // Metodologicheskie problemy izucheniya, ocenki i reglamentirovaniya himicheskogo zagryazneniya okruzhayushchej sredy i ego vliyaniya na zdorov'e naseleniya. Mat.-ly plenuma Nauchnogo soveta Rossijskoj Federacii po ehkologii cheloveka i gigiene okruzhayushchej sredy. Moskva. 2015. P. 424–427.
19. Zöllner S., Sokolnikov M.E., Eidemüller M. Beyond Two-Stage Models for Lung Carcinogenesis in the Mayak Workers: Implications for Plutonium Risk // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 5. P. e0126238.
20. Tel'nov V.I., Belinski S.A., Rusinova G.G. i soavt. Molekulyarnye markery raka legkogo u rabotnikov atomnoj promyshlennosti // Vopr. radiac. bezopasnosti. 2002. № 4. S. 36–41.
21. Tokarskaya Z.B., Tel'nov V.I. Biohimicheskie issledovaniya pri ocenke sostoyaniya zdorov'ya rabotnikov PO «Mayak» v klinike Yuzhno-Ural'skogo instituta biofiziki // Vopr. radiac. bezopasnosti. 2003. Spec. vypusk. P. 53–63.
22. Prakticheskaya demografiya. Pod red. L.L. Rybakovskogo. – M.: CSP. 2005. 280 s.
23. Yakovleva T.P. Ocenka vliyaniya uslovij truda na predstoyashchuyu prodolzhitel'nost' zhizni rabotnikov // Uchenye zapiski Ross. gos. social. un-ta. 2009. № 5. P. 15–20.
24. Diandini R., Takahashi K., Park E.K. et al. Potential years of life lost caused by asbestos-related diseases in the world // Amer. J. Ind. Med. 2013. Vol. 56. № 9. P. 993–1000.

С.В. Осовец**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ РИСКА И КОЭФФИЦИЕНТА ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ НА ОСНОВАНИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕЙБУЛЛА**Южно-Уральский институт биофизики, Озерск, Челябинская обл., Россия. E-mail: clinic@subi.su
С.В. Осовец – вед.н.с., к.т.н.**Реферат**Цель: Теоретическая оценка параметров функции риска общей смертности на основе распределения Вейбулла и вычисление среднего коэффициента смертности.Результаты: В общем виде функция распределения длительности жизни определена следующим образом:

$$R(t) = 1 - \exp \left[- \int_0^t \lambda(t) dt \right],$$

где $\lambda(t)$ – функция интенсивности смертности.

Для распределения Вейбулла функция интенсивности смертности (функция риска) имеет степенной вид:

$$\lambda(t) = \lambda_0 \cdot \alpha \cdot t^{\alpha-1}$$

где λ_0 и α – параметры степенной модели.Построен функционал для нахождения методом максимального правдоподобия параметров λ_0 и α применительно к конкретной схеме наблюдений (m смертей из N возможных событий на интервале $[0; T]$), который имеет следующий вид:

$$L(\lambda_0, \alpha) = \prod_{i=1}^m (\lambda_0 t_i^{\alpha} e^{-\lambda_0 t_i^{\alpha}}) \cdot \prod_{i=m+1}^N e^{-\lambda_0 t_i^{\alpha}}.$$

В результате минимизации функционала были получены обобщенные аналитические оценки параметров λ_0 и α для функции риска на заданном периоде наблюдения. Предложен новый метод степенных человеко-лет, который может быть в перспективе адаптирован к задачам радиационной эпидемиологии. На выбранном временном отрезке наблюдения $[t_1, t_2]$ (при условии $t_2 > t_1$ и $[t_1, t_2] \subset [0; T]$) получена оценка среднего коэффициента смертности $\bar{\lambda}(t)$:

$$\bar{\lambda}(t) = \lambda_0 \frac{(t_2^{\alpha} - t_1^{\alpha})}{(t_2 - t_1)}.$$

Из этой формулы следует, что величина $\bar{\lambda}(t)$ зависит не только от параметров λ_0 и α , но и от величины временного отрезка (t_1, t_2), на котором происходит процесс усреднения. В частном случае (при $\alpha = 1$), значение среднего коэффициента смертности $\bar{\lambda}(t) = \lambda_0$, которое соответствует экспоненциальному распределению.Выводы: Разработан обобщенный метод оценки коэффициента и функции риска общей смертности на основе распределения Вейбулла. Полученные теоретические результаты в дальнейшем могут быть использованы в области радиационной эпидемиологии.**Ключевые слова:** функция риска, общая смертность, распределение Вейбулла, степенные человеко-годы, методы оценки

Поступила: 16.08.2016. Принята к публикации: 20.02.2017

Введение

Наиболее важными характеристиками при изучении процесса общей смертности в различных когортах и больших группах населения являются коэффициент и функция интенсивности (функция риска) смертности [1, 2]. С количественной стороны коэффициент смертности λ_0 определяют как отношение числа случаев смерти к накопленной сумме человеко-лет наблюдения в данной группе населения; с качественной (содержательной) стороны смысл коэффициента смертности – это средняя доля умерших в год за рассматриваемый отрезок времени наблюдения. При более общем подходе коэффициент смертности является функцией времени $\lambda(t)$, и в этом случае он задается так называемой функцией интенсивности смертности. В качестве временной характеристики здесь может выступать наблюдаемое время наступления неблагоприятного события (смерти) или возраст.

Задавая различные формы функции интенсивности смертности, можно получить те или иные статистические модели распределения продолжительности жизни. Например, если функция интенсивности смертности будет содержать два неизвестных параметра, то статистическая модель продолжительности жизни может быть описана с помощью распределения Гомперца, Вейбулла или биномиального закона [3]. В простейшем случае, когда функция интенсивности смертности является постоянной величиной, не зависящей от времени $\bar{\lambda}(t) = \lambda_0 \sim const$, закон распределения продолжительности жизни можно приближенно опи-

сать и однопараметрическими распределениями, такими как экспоненциальное или пуассоновское.

В недавно опубликованной теоретической работе, посвященной методологии получения оценок среднего риска общей смертности в эпидемиологических исследованиях [4], авторы, используя специальный вариант метода максимального правдоподобия, убедительно показали эквивалентность экспоненциальной и пуассоновской моделей при статистической оценке среднего коэффициента общей смертности. Помимо этого, в цитируемой работе были представлены дополнительные теоретические наработки, которые оказались полезны в дальнейшем не только в аналитической, но и радиационной эпидемиологии [5]. С другой стороны, основываясь на разработанной методологии, в нашем кратком сообщении [6] был предложен обобщенный метод степенных человеко-лет для оценки коэффициента и функции интенсивности смертности на основе двухпараметрического распределения Вейбулла.

В связи с этим целью настоящего исследования является развитие указанного подхода и получение обобщенных оценок параметров функции риска и среднего коэффициента общей смертности.

Результаты и обсуждение

Известно, что в общем виде функцию распределения длительности жизни для исследуемой когорты или большой группы населения можно определить следующим образом:

$$R(t) = 1 - \exp \left[- \int_0^t \lambda(t) dt \right], \quad (1)$$

где $\lambda(t)$ – функция интенсивности смертности.

Таким образом, конкретный вид функции распределения $R(t)$ полностью определяется видом функции интенсивности смертности [3, 7].

Допустим, что функция интенсивности смертности является степенной функцией от t следующего вида:

$$\lambda(t) = \lambda_0 \cdot \alpha \cdot t^{\alpha-1} \quad (2)$$

где λ_0 и α – параметры этой степенной модели.

Подставляя $\lambda(t)$ из формулы (2) в обобщенное выражение (1), после интегрирования получаем конкретный вид функции распределения $R(t)$:

$$R(t) = 1 - \exp(-\lambda_0 t^\alpha) \quad (3)$$

Такой закон распределения времени жизни называется вейбулловским [7, 8], и он полезен не только для решения задач эпидемиологии и демографии, но и широко применяется в теории надежности сложных технических систем [9]. Следует обратить внимание и на тот факт, что в частном случае при равенстве безразмерного параметра формы единице ($\alpha = 1$) функция интенсивности смертности $\lambda(t)$, как это видно из (2), становится постоянной величиной, равной $\lambda_0 = \text{const}$. При этом функция распределения (3) переходит к своему частному виду – экспоненциальному распределению с единственным параметром λ_0 .

Преимущество использования вейбулловского закона распределения по сравнению с экспоненциальным распределением для количественного описания функции интенсивности смертности $\lambda(t)$ можно показать с помощью следующего условного графика (рис.).

Из рис. видно, что если под временным фактором «годы» подразумевается возраст, то всю кривую можно условно разделить на три области: I – детская смертность, II – смертность в зрелом возрасте, III – смертность в пожилом возрасте. В каждом возрастном интервале функция интенсивности смертности (2) будет иметь различные значения параметра α ($\alpha < 1$; $\alpha \approx 1$; $\alpha > 1$). Если под временным фактором «годы» понимать длительное время наблюдения за стареющей и постепенно вымирающей когортой, начиная со зрелого возраста, то зависимость коэффициента смертности от времени будет аналогична поведению кривой в областях II и III. В целом можно констатировать, что и в том и другом случае зависимость $\lambda(t)$ будет характеризоваться нелинейной зависимостью от времени.

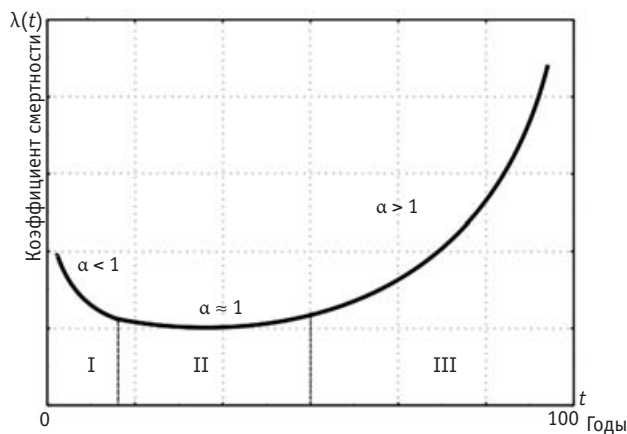


Рис. Зависимость коэффициента смертности от временного фактора (годы)

Следовательно, аппроксимация такой зависимости с помощью единственного параметра λ_0 (на базе экспоненциального распределения) является очень приближенной оценкой и может быть справедливой только для небольших временных отрезков наблюдения. С другой стороны, построение зависимости $\lambda(t)$ на базе двухпараметрического распределения Вейбулла с последующей оценкой параметров λ_0 и α , вероятнее всего, будет более точно описывать коэффициент и функцию интенсивности смертности (необходимо также отметить, что при возрасте более 85 лет зависимость $\lambda(t)$ лучше описывается функцией Гомперца [3] по сравнению с распределением Вейбулла).

Для построения функционала на основе распределения Вейбулла, с помощью которого можно получить формулы для оценки параметров λ_0 и α , воспользуемся методологией, разработанной ранее для экспоненциального распределения [4].

Пусть $t \in [0; T]$, где T – одновременно и продолжительность интервала наблюдения, и время окончания наблюдения $t_k = T$ (при этом $t_0 = 0$). Рассмотрим группу из N индивидуумов на интервале $[0; T]$, в котором произошло m случаев нежелательных событий (смертей), причем каждый i -тый случай произошел в свой i -тый момент времени – t_i , $i = \overline{1, m}$. Индикатором состояния i -того индивидуума Ind_i ($i = \overline{1, m}$) является дискретная величина:

$$Ind_i = \begin{cases} 1, & \text{с вероятностью } R(t_i) = 1 - \exp(-\lambda_0 t_i^\alpha) \\ 0, & \text{с вероятностью } Q(T) = \exp(-\lambda_0 T^\alpha) \end{cases} \quad (4)$$

Единица указывает на то, что событие с вероятностью $R(t_i)$ произошло в интервале $[0, t_i) \subset [0; T]$, а ноль – на то, что с вероятностью $Q(T)$ в интервале $[0; T]$ событие не произошло.

Разложим функцию $R(t)$ в ряд Маклорена:

$$R(t) = 1 - e^{-\lambda_0 t^\alpha} = e^{-\lambda_0 t^\alpha} (e^{\lambda_0 t^\alpha} - 1) \approx \lambda_0 t^\alpha e^{-\lambda_0 t^\alpha}. \quad (5)$$

При таком разложении приближенное равенство (5) будет выполняться при дополнительном условии:

$$|\lambda_0 t^\alpha| < 1. \quad (6)$$

Функционал для нахождения параметров λ_0 и α применительно к данной схеме наблюдений (m событий из N возможных событий на интервале $[0; T]$) будет иметь следующий вид:

$$L(\lambda_0, \alpha) = \prod_{i=1}^m R(t_i) \cdot \prod_{i=m+1}^N Q(T) = \prod_{i=1}^m (\lambda_0 t_i^\alpha e^{-\lambda_0 t_i^\alpha}) \cdot \prod_{i=m+1}^N e^{-\lambda_0 T^\alpha}. \quad (7)$$

Логарифмируя обе части равенства (7), получаем:

$$S = \ln L(\lambda_0, \alpha) = m \ln \lambda_0 - \lambda_0 \left[\sum_{i=1}^m t_i^\alpha + (N - m) T^\alpha \right] + \alpha \sum_{i=1}^m \ln t_i. \quad (8)$$

Дифференцируя функционал (8) по параметрам λ_0 и α , получаем следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial \lambda_0} = \frac{m}{\lambda_0} - \left[\sum_{i=1}^m t_i^\alpha + (N - m) T^\alpha \right] = 0, \\ \frac{\partial S}{\partial \alpha} = \sum_{i=1}^m \ln t_i - \lambda_0 \left[\sum_{i=1}^m (t_i^\alpha \ln t_i) + (N - m) T^\alpha \ln T \right] = 0. \end{cases} \quad (9)$$

Из первого уравнения системы (9) следует:

$$\lambda_0 = m / \left[\sum_{i=1}^m t_i^\alpha + (N - m) T^\alpha \right]. \quad (10)$$

Подставляя λ_0 из (10) во второе уравнение системы (9), получаем нелинейное уравнение относительно параметра α :

$$m \left[\frac{\sum_{i=1}^m (t_i^\alpha \ln t_i) + (N-m)T^\alpha \ln T}{\sum_{i=1}^m t_i^\alpha + (N-m)T^\alpha} \right] = \sum_{i=1}^m \ln t_i. \quad (11)$$

Решая данное нелинейное уравнение относительно параметра α любым итерационным методом (к примеру, методом Ньютона [10]), можно с заданной точностью ε вычислить значение параметра α . После этого, подставляя найденное значение α в формулу (10), можно получить численную оценку параметра λ_0 . В итоге функция интенсивности смертности $\lambda(t)$ будет полностью определена в соответствии с формулой (2).

В формуле (10) стоящее в знаменателе выражение в квадратных скобках представляет суммарное количество человеко-лет наблюдения в степенной форме или, короче, степенные человеко-годы [6].

В частности, если параметр $\alpha = 1$, то коэффициент смертности λ_0 из выражения (10) определяется классически, – как отношение числа случаев смерти к стандартной сумме человеко-лет наблюдения. Единственным ограничением при оценке параметров λ_0 и α с помощью функционала (7) является неравенство (6), гарантирующее точность и качество аппроксимации $R(t)$ при разложении в ряд Маклорена (см. равенство (5)).

Более общим подходом к оценке параметров вейбулловского распределения λ_0 и α , на который не распространяется указанное выше ограничение, является минимизация следующего функционала:

$$L(\lambda_0, \alpha) = \prod_{i=1}^m R(t_i) \cdot \prod_{i=m+1}^N Q(T) = \prod_{i=1}^m [1 - \exp(-\lambda_0 t_i^\alpha)] \cdot \prod_{i=m+1}^N e^{-\lambda_0 T^\alpha} \quad (12)$$

Дифференцируя последовательно по параметрам λ_0 и α данный функционал, можно получить систему двух нелинейных уравнений и, затем, применяя итерационный метод Ньютона, численно оценить параметры λ_0 и α . Однако при таком общем подходе к оценке параметров λ_0 и α вряд ли возможно в явном виде увидеть и выделить из сложных выражений метод степенных человеко-лет, как это было показано в предыдущем алгоритме расчетов с условным ограничением (6). Более того, при минимизации функционала (12) по параметрам λ_0 и α получается довольно громоздкая система нелинейных уравнений, которую, вероятнее всего, нецелесообразно приводить в данном исследовании.

После нахождения параметров и построения функции интенсивности смертности заключительным этапом теоретического исследования является оценка на выбранном временном отрезке наблюдения $[t_1; t_2]$ средней величины коэффициента смертности $\bar{\lambda}(t)$.

Для этого воспользуемся известной теоремой о среднем [11]. Итак, пусть задан временной отрезок $[t_1; t_2]$ для функции $\lambda(t)$ при условии $t_2 > t_1$ и $[t_1; t_2] \subset [0; T]$, тогда средняя величина коэффициента смертности на этом отрезке будет равной

$$\bar{\lambda}(t) = \int_{t_1}^{t_2} \lambda(t) dt / (t_2 - t_1) = \int_{t_1}^{t_2} \lambda_0 \alpha t^{\alpha-1} dt / (t_2 - t_1)$$

или, окончательно,

$$\bar{\lambda}(t) = \lambda_0 \frac{(t_2^\alpha - t_1^\alpha)}{(t_2 - t_1)}. \quad (13)$$

Из этого равенства видно, что величина $\bar{\lambda}(t)$ зависит не только от параметров λ_0 и α , но и от величины временного отрезка (t_1, t_2) , на котором происходит процесс усреднения. Более четко проиллюстрировать смысл формулы (13) можно в частном случае: пусть $t_1 = 0$ и $t_2 = t$, при условии $[0; t] \subset [0; T]$. Тогда равенство (13) трансформируется к следующему виду:

$$\bar{\lambda}(t) = \lambda_0 t^{\alpha-1}. \quad (14)$$

Из этой формулы видно, что величина $\bar{\lambda}(t)$ является функцией времени и отличается от функции интенсивности смертности $\lambda(t)$ (см. формулу (2)) только на постоянный коэффициент α . Очевидно, что при $\alpha = 1$ или $t = 1$ равенство (14) преобразуется в более простое, ранее полученное [4] для однопараметрического экспоненциального распределения: $\bar{\lambda}(t) = \lambda_0$. Это вполне ожидаемый результат исследования, который представляет собой частное следствие предлагаемого подхода к оценке среднего значения коэффициента смертности.

Заключение

Таким образом, основываясь на двухпараметрическом распределении Вейбулла, были получены обобщенные теоретические оценки параметров для функции интенсивности смертности и среднего коэффициента смертности на заданном периоде наблюдения. Предложен новый метод степенных человеко-лет, который может быть в перспективе адаптирован к задачам радиационной эпидемиологии.

Необходимо отметить, что формулы для оценки среднего коэффициента и функции интенсивности общей смертности, а также используемые методы оценки параметров этих величин имеют на настоящий момент в определенной степени эвристический (поисковой) характер. Поэтому в дальнейшем требуется более тщательное теоретическое обоснование и всесторонняя практическая проверка полученных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию. – Таллин: Институт экспериментальной и клинической медицины. 1996. 122 с.
2. Boyle P., Parkin D. Statistical methods for registries // In: Cancer Registration (Principles and Methods). IARC Publication. – Lyon. 1991. № 95. P. 126–158.
3. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни: количественные аспекты. – М.: Наука. 1986. 169 с.
4. Белых Л.Н., Бирюков А.П., Васильев Е.В., Невзоров В.П. О теоретических оценках среднего риска общей смертности и правомерности применения различных законов распределения вероятностей в эпидемиологических исследованиях // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 5. С. 40–45.
5. Белых Л.Н., Бирюков А.П., Васильев Е.В., Невзоров В.П. Оценки пожизненного радиогенного риска онкологической смертности и заболеваемости // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 6. С. 20–26.
6. Осовец С.В. Метод степенных человеко-лет для оценки коэффициента и функции общей смертности // XVI Все-

- российская научно-практическая конференция «Дни науки – 2016». Материалы конференции. Озерск. 20–23 апреля 2016 г. – Озерск: ОТИ НИЯУ МИФИ. 2016. С. 194–195.
7. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика: Основы моделирования и первичная обработка данных. Справочное издание. – М.: Финансы и статистика. 1983. 471 с.
8. Кобзарь А.Н. Прикладная математическая статистика для инженеров и научных сотрудников. – М.: Физматлит. 2012. 816 с.

9. Гнеденко Б.В., Беляев Ю.К., Соловьев А.Д. Математические методы в теории надежности: основные характеристики надежности и их статистический анализ. – М.: КД «ЛИБРОКОМ». 2013. 584 с.
10. Бахвалов Н.С., Жидков Н.П., Кобельков Г.М. Численные методы. – М.: Физматлит. 2001. 632 с.
11. Фихтенгольц Г.М. Курс дифференциального и интегрального исчисления. – М.: Физматлит. 2006. Т. 1. 680 с.

DOI 10.12737/article_58f0b9573730e4.55456538

Theoretical Estimation of Risk Function and Total Mortality Rate Based on Weibull Distribution

S.V. Osovets

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia. E-mail: clinic@subi.su

S.V. Osovets – senior researcher, PhD Sc. Tech.

Abstract

Purpose: To estimate theoretically total mortality risk function parameters based on Weibull distribution and to calculate the average mortality rate.

Results: Lifespan distribution function takes the general form of:

where $\lambda(t)$ is mortality rate function.

$$R(t) = 1 - \exp \left[- \int_0^t \lambda(t) dt \right],$$

To obtain Weibull's distribution mortality rate function (risk function) is represented as power equation:

$$\lambda(t) = \lambda_0 \cdot \alpha \cdot t^{\alpha-1}$$

where λ_0 and α are power model parameters.

We provided a function for estimation of λ_0 and α parameters to be applied to a certain follow-up pattern using maximum likelihood technique (m deaths among N of potential outcomes during [0; T] period of time) which looks as:

$$L(\lambda_0, \alpha) = \prod_{i=1}^m (\lambda_0 t_i^\alpha e^{-\lambda_0 t_i^\alpha}) \cdot \prod_{i=m+1}^N e^{-\lambda_0 T^\alpha}.$$

As a result of minimization of the function we obtained generalized analytical λ_0 and α parameter estimates for risk association during a specified period of follow-up. We developed a new technique using power man-years which may be adapted for radiation epidemiology in future. For a set period of follow-up $[t_1, t_2]$ (with assumptions $t_2 > t_1$ и $[t_1, t_2] \subset [0; T]$) the mean mortality rate $\bar{\lambda}(t)$ was estimated to be:

$$\bar{\lambda}(t) = \lambda_0 \frac{(t_2^\alpha - t_1^\alpha)}{(t_2 - t_1)}.$$

This equation implies that $\bar{\lambda}(t)$ depends not only on λ_0 and α parameters but also on the duration of the time line (t_1, t_2) during which the averaging is carried out. As a special case (with $\alpha = 1$) the mean mortality rate is $\bar{\lambda}(t) = \lambda_0$, and consistent with exponential distribution.

Conclusion: The generalized technique for estimation of the coefficient and function of total mortality risk was developed on the basis of Weibull distribution. The obtained theoretical results may be used in radiation epidemiology in future.

Key words: risk function, total mortality, Weibull distribution, power man-years, estimation technique

REFERENCES

- Al'bom A., Norell S. Vvedenie v sovremennuyu ehpidemiologiyu. – Tallin: Institut ehksperimental'noj i klinicheskoy mediciny. 1996. 122 s.
- Boyle P., Parkin D. Statistical methods for registries // In: Cancer Registration (Principles and Methods). IARC Publication. Lyon. 1991. № 95. P. 126–158.
- Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Biologiya prodolzhitel'nosti zhizni: kolichestvennye aspekty. – M.: Nauka. 1986. 169 s.
- Belyh L.N., Biryukov A.P., Vasil'ev E.V., Nevzorov V.P. O teoreticheskikh ocenках srednego riska obshchej smertnosti i pravomernosti primeneniya razlichnykh zakonov raspredeleniya veroyatnostej v ehpidemiologicheskikh issledovaniyah // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2015. T. 60. № 5. P. 40–45.
- Belyh L.N., Biryukov A.P., Vasil'ev E.V., Nevzorov V.P. Ocenki pozhiznennogo radiogennogo riska onkologicheskoy smertnosti i zaboлеваemosti // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2015. T. 60. № 6. P. 20–26.
- Osovets S.V. Metod stepennykh cheloveko-let dlya ocenki koehfficienta i funkcii obshchej smertnosti // XVI Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Dni nauki – 2016». Materialy konferencii. Ozersk. 20–23 aprelya 2016 g. – Ozersk: OТИ NIЯAU MIFI. 2016. P. 194–195.
- Ajvazyan S.A., Enyukov I.S., Meshalkin L.D. Prikladnaya statistika: Osnovy modelirovaniya i pervichnaya obrabotka dannyh. Spravochnoe izdanie. – M.: Finansy i statistika. 1983. 471 s.
- Kobzar' A.N. Prikladnaya matematicheskaya statistika dlya inzhenerov i nauchnyh sotrudnikov. – M.: Fizmatlit. 2012. 816 s.
- Gnedenko B.V., Belyaev Yu.K., Solov'ev A.D. Matematicheskie metody v teorii nadezhnosti: osnovnye harakteristiki nadezhnosti i ih statisticheskij analiz. – M.: KD «LIBROKOM». 2013. 584 s.
- Bahvalov N.S., Zhidkov N.P., Kobel'kov G.M. Chislennyye metody. – M.: Fizmatlit. 2001. 632 s.
- Fihtengol'ts G.M. Kurs differencial'nogo i integral'nogo ischisleniya. – M.: Fizmatlit. 2006. T. 1. 680 s.

DOI 10.12737/article_58f0b9573b6b59.54629416

Ю.Г. Григорьев¹, А.С. Самойлов¹, А.Ю. Бушманов¹, Н.И. Хорсева²**МОБИЛЬНАЯ СВЯЗЬ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ:
ПРОБЛЕМА ТРЕТЬЕГО ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: profgrig@gmail.com;
2. Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН

Ю.Г. Григорьев – профессор, д.м.н., зам. председателя научного комитета по радиобиологии РАН, президент Российского комитета по защите от неионизирующей радиации, член консультативного комитета ВОЗ по международной программе «ЭМП и здоровье населения»; А.С. Самойлов – генеральный директор ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, д.м.н.; А.Ю. Бушманов – первый зам. генерального директора ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, д.м.н., профессор, член РНХНЗИ; Н.И. Хорсева – к.б.н., с.н.с.

Реферат

В обзоре рассмотрена проблема влияния электромагнитных полей (ЭМП) радиочастотного (РЧ) диапазона мобильной связи на здоровье детей и подростков в рамках эпидемиологических и экспериментальных исследований.

Все население мира использует мобильные телефоны широко, и тем самым активно и ежедневно воздействует на головной мозг. Ограничений на использование мобильных телефонов нет. Получая большие преимущества и удобство от мобильной связи, население старается не слышать информацию о возможных опасностях для здоровья, отсутствует элемент самоограничения.

В этот процесс вовлекаются дети с возраста 3–4 лет. Беременные женщины не соблюдают элементарных правил защиты от воздействия на плод ЭМП мобильной связи.

Представлены данные о распределении поглощенной энергии ЭМП РЧ в голове ребенка во время разговора по мобильному телефону. Обсуждены оригинальные данные о нарушениях психофизиологических функций у детей-пользователей мобильными телефонами. Рассмотрена опасность развития отдаленных последствий, прежде всего опухолей головного мозга. Показано, что дети находятся в группе риска. Дана оценка опасности для здоровья детей. В связи с этим предлагается разработать специальные нормативы для ЭМП мобильной связи.

Защита здоровья детей от воздействия ЭМП сотовой связи является приоритетной проблемой третьего тысячелетия.

Ключевые слова: электромагнитное излучение радиочастотного диапазона, дети, опасность использования мобильной связи

Поступила: 18.03.2016. Принята к публикации: 20.02.2017

Введение

Мобильный (сотовый) телефон (МТ) является источником электромагнитного излучения радиочастотного диапазона (ЭМП РЧ), которое относится к вредным видам факторов внешней среды. Поэтому его использование требует строгого гигиенического контроля, особенно для детей, которые в последнее время становятся активными пользователями данного вида коммуникации.

Кроме того, в настоящее время ребенок практически постоянно подвергается дополнительному принудительному общему облучению ЭМП за счет базовых станций, Wi-Fi и от других электронных источников ЭМП, в результате чего происходит общее облучение всего тела ребенка. Хотя эти уровни воздействия относительно невелики по сравнению с непосредственным воздействием ЭМП РЧ мобильного телефона на головной мозг ребенка, они также относятся к неблагоприятным факторам внешней среды.

Еще задолго до широкого распространения мобильной связи, в СССР были проведены уникальные экспериментальные исследования для выяснения возможных последствий хронического воздействия ЭМП РЧ низкой интенсивности на организм животных. Результаты этих исследований показали, что именно организм молодых животных наиболее чувствителен к воздействию ЭМП РЧ [1–5].

Дальнейшие исследования российских ученых в этой области позволили установить, что хроническое воздействие ЭМП РЧ, соизмеримые по интенсивности с МТ, нарушало выработку условных рефлексов и консолидацию следа памяти. Также были выявлены изменения в нейронах во многих структурах головного мозга, в том числе в коре, гиппокампе и базальных ганглиях [6–8].

В аналогичных исследованиях за рубежом зарегистрировано увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера к белку альбумину и, как следствие, выявлены гистохимические изменения в нервных клетках головного мозга молодых крыс [9, 10]. По мнению авторов, полученные изменения в нейронах мозга не позволяют исключить тот факт, «что после нескольких десятилетий ежедневного использования МТ, у целого поколения пользователей МТ уже в среднем возрасте могут развиваться неблагоприятные отрицательные эффекты».

Подтверждением этого опасения могут служить эпидемиологические исследования, которые проводятся с 1997 г. в ряде стран, в т.ч. Дании, Норвегии, Финляндии, Швеции и Юго-Восточной Англии. Их результаты указывают на увеличение риска развития глиомы мозга, астроцитомы и акустической невромы на ипсилатеральной стороне головного мозга пользователей МТ при длительности пользования МТ более 10 лет. Особенно высокий риск развития опухоли мозга был получен для людей, которые начали использовать МТ в детском возрасте 8–10 лет, у которых риск возникновения опухоли мозга может увеличиться до 5 раз [11–14].

Этот вывод в 2011 г. был подкреплён решением Международного агентства исследования рака (IARC) ВОЗ, которое классифицировало ЭМП РЧ по группе 2В как возможное канцерогенное излучение для людей, основываясь на увеличенном риске для глиомы [15]. IARC особо отметило, что данное решение имеет большое значение для здоровья населения, особенно для пользователей мобильных телефонов, особенно среди молодежи и детей.

В 2015 г. были опубликованы результаты выполнения трех национальных программ США (Национальная программа рака реестров, Программа национального института рака и Программа эпидемиологических наблюдений) по оценке динамики развития рака головного мозга у населения различных возрастных групп за период 2000–2010 гг. [16, 17]. Было отмечено увеличение случаев развития первичных опухолей мозга во всех возрастных группах населения США:

- **у детей** (0–14 лет) увеличение частоты первичных злокачественных опухолей мозга и ЦНС с годовым процентным изменением (ГПИ) на 0,6 %;
- **у подростков** (15–19 лет) увеличение частоты первичных злокачественных опухолей мозга и ЦНС между 2000 и 2008 на 1,0 %, а также увеличение частоты доброкачественных опухолей мозга и ЦНС с 2004 по 2010 г. на 3,9 %;
- **у взрослых** увеличение частоты опухолей головного мозга и ЦНС с 2004 по 2010 на 2,7 %.

В настоящее время установлено, что во время использования МТ непосредственному облучению ЭМП РЧ подвергается головной мозг пользователя, в т.ч. кора, подкорковые структуры, и в первую очередь, рецепторные структуры вестибулярного и слухового анализаторов, а также структуры зрительного анализатора [18–20]. В частности, было показано, что максимальное значение поглощенной дозы (SAR) у ребенка практически в 2 раза выше, чем у взрослого и имеет большую глубину проникновения в структуры головного мозга [21] (рис. 1).

Это объясняется тем, что у ребенка меньший размер головы, более тонкие кости черепа, мозговая ткань обладает большей удельной электропроводимостью, чем у взрослых [18].

К сожалению, до сих пор вопрос о возможном неблагоприятном воздействии излучения МТ на мозг ребёнка остаётся окончательно не признанным и величина риска не определена, хотя ещё в 1996 г. были опубликованы рекомендации группы экспертов Европейской комиссии по проведению научно-исследовательской работ по изучению влияния электромагнитных полей МТ на здоровье пользователей [22]. Кроме того, практически на всех международных кон-

грессах, конференциях по вопросам воздействия ЭМП РЧ на организм человека поднимался вопрос о чувствительности детского организма к этому виду излучения (Стамбул, Турция 2004; Сеул, Корея 2001; Санкт-Петербург, Россия 2005; Лондон, Великобритания 2008; Брюссель, Бельгия 2013).

В 2003 г. ВОЗ определила свою точку зрения на восприимчивость детей к воздействию факторов внешней среды: «**Дети отличаются от взрослых.** Дети имеют уникальную уязвимость, когда они растут и развиваются; имеются «окна восприимчивости»: периоды, когда их органы и системы, возможно, приобретают особую чувствительность к воздействию определенных экологических угроз» (ВОЗ, Backgrounder N3, 2003).

Следует отметить, что ещё в 2001 г. Российский национальный комитет по защите от неионизирующих излучений (РНКЗНИ) рекомендовал не использовать мобильные телефоны детям и подросткам до 18 лет, а также беременным, начиная с момента установления факта беременности [23]. Эти рекомендации в последующем были учтены при подготовке СанПиН 2.1.8/2.2.4.1190–03. Кроме того, актуальность этой проблемы неоднократно освещались в работах ученых России [24–27].

Кроме того, во многих странах (США, Канада, Индия, Израиль, Германия, Великобритания, Бельгия) также были выработаны рекомендации по режиму пользования мобильной связью детьми и подростками, в т.ч. и в образовательных учреждениях [28, 29]. Однако, по мнению Французской Академии медицины, такие рекомендации «вызывают ненужное беспокойство пользователей мобильных телефонов без научного тому подтверждения» [30].

Несмотря на большое число публикаций по воздействию ЭМП РЧ мобильных телефонов на организм человека, оценки опасности данного вида излучения на организм детей и подростков малочисленны и опираются в большинстве случаев на эпидемиологические данные, полученные с помощью опросников.

Результаты этих исследований указывают на нарушения психосоматического здоровья юных пользователей: повышение уровня утомления [31–33], агрессивности, тревожности, враждебности и социального стресса, снижение уровней устойчивости к стрессу и

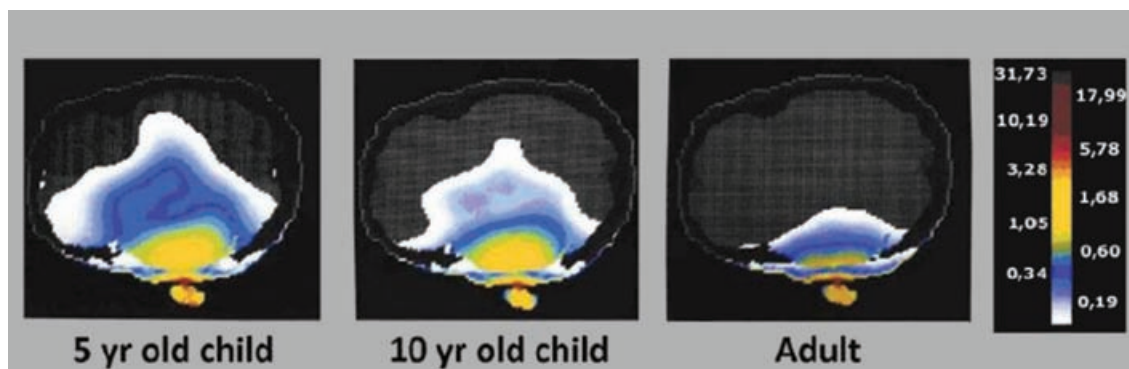


Рис. 1. Распределение поглощенной энергии в головном мозге взрослого и у детей разного возраста (5 и 10 лет) при использовании мобильного телефона (Gandhi O. et al., 1996)



Рис. 2. Варианты расположения персональных источников ЭМП РЧ, способствующие воздействию ЭМП на эмбрион на всех стадиях внутриутробного развития и в раннем возрасте ребенка

резистентности [34], увеличение числа жалоб на головные боли [31, 35–38], нарушения общего развития и умственной способности детей-пользователей [39]. Несмотря на то, что во многих этих исследованиях были найдены зависимости между зарегистрированными нарушениями и режимом пользования МТ, эти публикации вызывают много вопросов, поскольку авторы этих статей не участвовали непосредственно в получении этих результатов. Кроме того, некоторые авторы полагают, что нужны более долгосрочные психофизиологические исследования для выявления потенциально возможных последствий [32, 33]. Хотя авторы и ограничились использованием только опросников в своих исследованиях, полученные результаты заслуживают внимания и дают почву для дальнейших исследований в этой области.

Заслуживают внимание исследования воздействия излучения МТ в период внутриутробного развития и постнатальный период [38, 40–42], которые указывают на изменение показателей сердечных сокращений как плода, так и новорожденного, а также на нарушения в поведении – эмоциональной неустойчивости, гиперактивности.

Во время беременности возможны самые разнообразные варианты расположения персональных источников ЭМП РЧ: женщины носят сотовый телефон вблизи малого таза (рис. 2А) ведут переговоры по сотовому телефону, не ограничивая себя; используют портативные компьютеры с беспроводным широкополосным доступом к Интернету, в том числе планшетные компьютеры, ноутбуки (рис. 2В). Иногда сотовый телефон используют для так называемой пренатальной музыкотерапии – для передачи музыкальных программ развивающемуся эмбриону (рис. 2Б).

Уже в первые дни и месяцы после рождения ребенок также может периодически облучаться ЭМИ, т.к. роженица в этот период активно пользуется мобильным телефоном и, как правило, во время кормления ребенка. Кроме того, если рождается недоношенный

ребенок, то при его нахождении в инкубаторе он также подвергается электромагнитному облучению. Зачастую, в самые первые годы жизни родители в качестве своей забавы знакомят детей с сотовым телефоном, при этом дети воспринимают его как очередную игрушку (рис. 2Г).

Материал и методы

Нами совместно с французскими коллегами были проведены эксперименты на куриных эмбрионах по оценке неблагоприятного влияния ЭМП МТ на эмбриогенез, хотя это достаточно далекая модель от реальной ситуации [36].

Были специально сконструированы инкубаторы (рис. 3), не содержащие металлических элементов. Опытный инкубатор располагался на расстоянии 2 м от контрольного, и оба инкубатора находились в одной лабораторной комнате. Температуру в инкубаторе поддерживали на уровне $37 \pm 1^\circ\text{C}$, влажность была от 50 до 65 % в течение всего инкубационного периода. С помощью вентиляторов было обеспечено равномерное распределение температуры и влажности внутри инкубатора.

Яйца располагали на подставке из оргстекла в специальных ячейках на высоте 27 см от дна в горизонтальной плоскости в полной темноте. В каждом инкубаторе было по 63 яйца. Свежие оплодотворенные яйца (кросс «Ломан коричневый») получали из Государственного птицеводческого завода (г. Сергиев Посад).

Эмбрионы в течение всего эмбрионального периода (21 сут) подвергали облучению ЭМП сотового телефона GSM 900/1800, который крепился над платформой с яйцами на расстоянии 10 см (рис. 4). Сотовый телефон дистанционно (электрическим коммутатором) переводили в режим «вызов» на 1,5 мин, затем



Рис. 3. Общий вид инкубатора, использованного в эксперименте с эмбрионами (Григорьев Ю.Г., 2003)

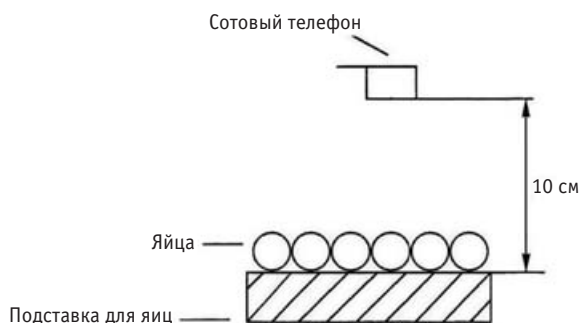


Рис. 4. Схема расположения яиц и сотового телефона в инкубаторе

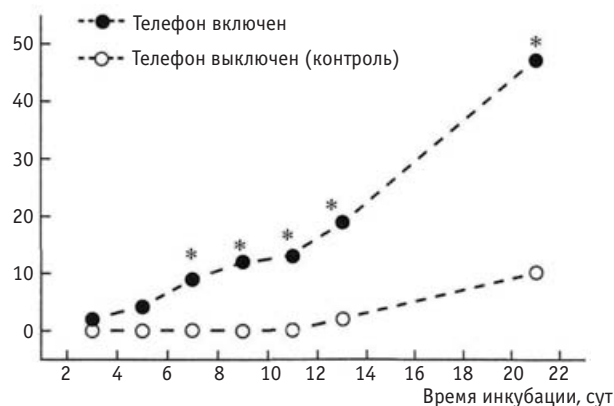


Рис. 5. Смертность эмбрионов в опытной и контрольной группах в течение 21 сут инкубации, в %, * $p < 0,001$

отключали на 0,5 мин. В такой последовательности телефон включался в течение всех 21 сут.

Инструментальный контроль интенсивности электромагнитного поля внутри инкубатора был выполнен с помощью широкополосного (0,1–3000 МГц) измерителя EMR-20 и анализатора электромагнитного поля в диапазоне 5 Гц – 30 кГц ЕФА-3. Несущая частота сигнала сотового радиотелефона составляла приблизительно 1714 МГц и была определена с помощью анализатора электромагнитного поля Protek-3200.

Перед инкубацией все яйца были проверены на просвет на овоскопе на возможные трещины в скорлупе и другие повреждения. После этого яйца случайным образом были разделены на две группы: опытную и контрольную, по 63 яйца. В обоих инкубаторах закрепляли одинаковые сотовые телефоны на все 21 сут инкубации. В одном инкубаторе телефон был включен, а в другом выключен («ложное облучение»).

С 3-х по 13-е сут развития аллантаиса яйца с двухдневным интервалом обследовали на овоскопе на наличие эмбриональной смертности. С 13-х сут яйца становятся светонепроницаемыми, поэтому следующую оценку смертности эмбрионов приводили уже на 21-е сут в период вылупления.

Результаты и обсуждение

Распределение и кинетика эмбриональной смертности в опытной и контрольной группах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты влияния ЭМП сотового телефона на развитие куриных эмбрионов (динамика смертности эмбрионов в различные периоды инкубации)

Группы	Общее количество эмбрионов	Количество погибших эмбрионов в различные периоды инкубации, сут							Суммарные результаты			
		3	10	16	51	84	13	21	Количество	%	Количество	%
Ложное облучение (контроль)	61	0	0	0	0	0	2	8 (10)	10	16	51	84
Воздействие ЭМП	63	2(2)	2(4)	5(9)	3(12)	1(13)	6(19)	28(47)	47*	75*± 5,4	16*	25*± 5,4

Примечание. На 3-и сут инкубации в контрольной группе из 63 яиц два были идентифицированы как неоплодотворенные. В скобках указана общая смертность эмбрионов на каждый день инкубации.

*Сравнение смертности в группах по критерию Стьюдента при оценке достоверности для альтернативных признаков различия достоверны с вероятностью 99,9 %; $p < 0,001$

Представленные в таблице данные показывают, что в опытной группе нарушение эмбрионального развития началось уже на 3-и сут и продолжалось в течение всех 21 сут инкубации. Соответствующая динамика гибели эмбрионов представлена на рис. 5. Обращает на себя внимание тот факт, что гибель эмбрионов была на всех этапах их развития. Однако метод оценки состояния эмбрионов не позволил нам выделить наиболее радиочувствительный период эмбриогенеза.

Полученные результаты в этом эксперименте позволяют сделать вывод, что прерывистое воздействие ЭМП 900/1800 МГц сотового телефона в течение периода инкубации куриных яиц неблагоприятно действует на развитие эмбрионов, в частности увеличивает частоту гибели эмбрионов.

Таким образом, результаты приведенных работ подводят нас к выводу, что воздействие ЭМП РЧ во время беременности с очень низкой ППЭ может оказать неблагоприятное влияние на плод и на жизненные функции новорожденного.

С 2006 г. по настоящее время в России по инициативе и под руководством Ю.Г. Григорьева и Н.И. Хорсевой, впервые были начаты и продолжают проводиться до настоящего времени многолетние лонгитюдные исследования детей-пользователей МТ. В отличие от работ в области эпидемиологии, кратковременных наблюдений на добровольцах и экспериментальных исследований на животных, обобщенных в обзоре [43], по данной программе производится оценка реакций

центральной нервной системы детей и подростков на электромагнитное излучение мобильных телефонов с помощью психофизиологических тестов [44].

Важно отметить, что в этих исследованиях, помимо основной группы (170 детей), в которой дети пользовались мобильными телефонами, была сформирована контрольная группа (67 детей), в которой дети не имели мобильных телефонов и не пользовались ими. Исследование было проведено в лицее города Химки.

Комплексная диагностика нейродинамических особенностей детей включала психофизиологические показатели, оценку нейропсихологического статуса и уровня развития языка, а также анализ анамнеза и биографических данных.

За первые 6 лет наблюдения были получены следующие функциональные изменения (предварительные результаты):

- усталость – 39,7 %;
- снижение способности работать в школе и дома – 50,7 %;
- уменьшение стабильности произвольного внимания по воспроизводимости на 14,3 %, по точности на 19,4 %;
- ослабление семантической памяти (снижение точности на 19,4 %, увеличение времени выполнения задания на 30,1 %)
- изменение скорости аудиомоторной реакции на 55,5 %;
- нарушение фонематического восприятия у всех детей-пользователей.

Таким образом, предварительные результаты наблюдений показывают, что ЭМП РЧ могут оказать негативное влияние на психическое здоровье детей. Описанные выше эффекты отражались на успешности ребёнка при обучении в школе. Выявленное возрастание числа нарушений фонематического восприятия увеличивало вероятность ошибок в речи и в письме, а также снижало эффективность работы логопеда при проведении коррекционно-развивающих занятий. Несмотря на то, что в большинстве случаев изменение психофизиологических показателей было пока в пределах возрастных норм, однако установлена устойчивая тенденция к снижению показателей до нижней границы нормы.

Этапные итоговые материалы этих исследований были обобщены нами и представлены в работах [44–48].

Аналогичные результаты по нарушениям фонематического восприятия были получены в Индии, но у взрослых пользователей МП [49]. В 2016 г. были опубликованы данные, подтверждающие выводы нашего многолетнего эксперимента [50]. Исследуя когнитивные и поведенческие функции у детей, пользователей МТ в возрасте 10 лет, авторы пришли к выводу, «что воздействие ЭМП РЧ низких уровней, которые находятся в окружающей среде, могут оказывать негативное влияние на когнитивное и / или на поведенческое развитие детей».

Вот факторы, которые позволяют нам сделать вывод, что потенциальный риск для здоровья детей – пользователей мобильных телефонов очень высок:

- поглощение электромагнитной энергии в голове ребенка значительно выше, чем в голове у взрослых (ткани детского мозга обладают более высокой проводимостью, меньший размер головы ребенка, тонкие кости черепа);
- минимальное расстояние от антенны до мозга, потому что ушная раковина ребенка очень мягкая и почти не имеет хрящевого слоя;
- тело ребенка более чувствительно к ЭМП, чем тело взрослого;
- головной мозг ребенка более уязвим к воздействию ЭМП;
- головной мозг детей имеет большую склонность к накоплению неблагоприятных реакций в условиях повторных воздействий ЭМП;
- ЭМП РЧ может оказать негативное влияние на когнитивные функции;
- современные дети пользуются МТ с раннего возраста и будут продолжать использовать их, так что продолжительность воздействия на детей электромагнитного излучения будет существенно больше, чем у современных взрослых пользователей.

По мнению членов Российского национального комитета по защите от неионизирующих излучений (решение РНКЗНИ, 2008) у детей, использующих мобильные телефоны, следует ожидать следующие возможные ближайшие расстройства: ослабление памяти, снижение внимания, снижение умственных и познавательных способностей, раздражительность, нарушение сна, склонность к стрессовым реакциям, повышенная эпилептическая готовность.

Можно также ожидать развития поздних эффектов уже в более старшем возрасте в результате накопления побочных эффектов как в клетках, так и в различных функциональных системах организма: опухоли головного мозга, слухового и вестибулярных нервов (в возрасте 25–30 лет), болезнь Альцгеймера, деменция, депрессивный синдром и другие проявления дегенерации нервных структур головного мозга (в возрасте 50–60 лет).

Дети-пользователи МТ не могут знать, что их мозг подвергается воздействию ЭМП, рискуя своим здоровьем. Это является существенным фактором в моральной этике для родителей. Также важно то, что риск воздействия ЭМП РЧ не меньше, чем риск для здоровья детей от табака или алкоголя.

Учитывая вышеизложенное, мы считаем, что дети должны быть отнесены к группе риска и, по сути, учитывая весь спектр обстоятельств, они могут быть приравнены к «профессионалам». Как следствие, существует необходимость в разработке конкретных стандартов по ограничению действия ЭМП РЧ для лиц детского возраста [47, 48, 50].

Наше предложение о разработке конкретных стандартов для детского возраста имеет дополнительное

обоснование. Действительно, в единственной стране – России – в 2003 г. был утвержден СанПиН, в котором было рекомендовано ограничить использование МТ детей в возрасте до 18 лет. Тем не менее, этот документ до сих пор доступен только специалистам, работающим в этой области. Население о существовании таких рекомендаций не знает, и дети с разрешения родителей пользуются мобильной связью по максимуму, без контроля. На самом деле, есть два независимых процесса: с одной стороны, существует формальная рекомендация по ограничению использования МТ детьми и подростками, с другой стороны, дети и подростки без контроля, при поддержке своих родителей превышает все разумные ограничения на использование МТ. Важно, что существование отдельного соответствующего нормативного документа для детей позволит привлечь внимание общественности и государственных органов к проблеме и эффективно осуществлять превентивные меры.

Заключение

Таким образом, впервые за весь период существования цивилизации происходит массовое постоянное электромагнитное облучение критической системы организма – головного мозга и нервных структур внутреннего уха ребенка. При поддержке родителей ребенок стал обладателем мобильного телефона, который является открытым, неконтролируемым источником ЭМП.

Проблема защиты детей от ЭМП РЧ при использовании мобильных телефонов очень далека от своего решения, она находится на стадии поиска путей этого решения. Условия воздействия ЭМП РЧ на головной мозг ребенка-пользователя МТ не могут быть предсказуемыми и полностью зависят от многих обстоятельств, прежде всего, от самого пользователя. Мы вступили в новую эру, в эру необходимости постоянного контроля над использованием мобильных телефонов детьми и безотлагательной разработки целого комплекса профилактических мероприятий. Это проблема третьего тысячелетия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Чернова С.А., Кузьминская Г.Н. Состояние некоторых показателей гипоталамо-гипофиз-адреналовой системы при действии ЭМП СВЧ малой интенсивности // В кн.: Вопросы гигиены труда в радиоэлектронной промышленности. – М. 1979. С. 77–82.
- Чернова С.А. Некоторые эндокринно-биологические аспекты при действии ЭМП СВЧ диапазона на молодых и стареющих крыс // Тез. докл. Всесоюзный симпозиум. «Биологическое действие электромагнитных полей». – Пушино. 1982. С. 30–31.
- Казярин И.П., Швайко И.И. Возрастная чувствительность организма животного к электромагнитным полям сверхвысоких частот // Гигиена и санитария. 1983. № 3. С. 86–89.
- Казярин И.П., Швайко И.И. Сравнительная характеристика биологического действия электромагнитных полей сверхвысокой и промышленной частоты // Гигиена и санитария. 1988. № 7. С. 11–13.
- Полька Н.С. Функциональное состояние развивающегося организма, как критерий гигиенической регламентации электромагнитного поля 2750 МГц // Гигиена и санитария. 1989. № 10. С. 36–39.
- Навакатикян М.А. Изменение активности условно-рефлекторной деятельности белых крыс в период хронического микроволнового облучения и после него // Радиобиология. 1988. Т. 28. № 1. С. 121–125.
- Навакатикян М.А. Методика изучения оборонительных условных рефлексов активного избегания // Журнал высшей нервной деятельности. 1992. Т. 42. № 4. С. 12–18.
- Пряхин Е.А., Тряпицына Г.А., Андреев С.С. и соавт. Оценка влияния модулированного электромагнитного излучения радиочастотного диапазона на когнитивную функцию у крыс разного возраста // Радиационная биология. Радиозэкология. 2007. Т. 47. № 3. С. 339–344.
- Salford L., Brun A., Eberhart J., Malmgren L., Persson B. Nerve cell damage in mammalian brain after exposure to microwaves from GSM mobile phone // Environ. Health Perspect. 2003. Vol. 111. № 7. P. 881–883.
- Salford L., Brun A., Eberhardt J. et al. Microwaves emitted by mobile phones damage neurons in the rat brain // Proc. 3rd Int. EMF seminar in China EMF and biological effects. Guilin (China). Oct. 2003. P. 33–34.
- Hardell L., Vild H., Carlberg M. et al. Cellular and cordless telephones and the association with brain tumors in different age group // Arch. Environ. Health. 2004. № 59. С. 132–137.
- Lahkola A., Salminen T., Raitanen O. et al. Meningioma and mobile phone – a collaborative case-control study in five North European countries // Int. J. Epidemiol. 2008. Vol. 37. № 6. P. 1304–1313.
- Hardell L., Carlberg M., Mild H. Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumor diseases // Pathophysiology. 2009. Vol. 16. № 1. P. 113–122.
- Hardell L., Carlberg M., Söderqvist F., Mild H. Pooled analysis of case-control studies on acoustic neuroma diagnosed 1997–2003 and 2007–2009 and use of mobile and cordless phones // Int. J. Oncol. 2013. Vol. 43. № 2. P. 1036–1044.
- IARC WHO. Classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans. Press release № 208. 31 May 2011. 3 p.
- Gittleman H. et al. Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010 // Cancer. 2015. Vol. 121. № 1. P. 102–112.
- Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012 // Neuro Oncol. 2015. Oct. 17. Suppl. 4.
- Ghandhi O., Kang G. Some present problems and a proposed experimental phantom for SAR compliant testing of cellular telephones at 835 and 1900 MHz // Phys. Med. Biol. 2002. Vol. 47. № 5. P. 1501–1518.
- de Salles A., Bulla G., Rodriguez C. Electromagnetic absorption in the head of adults and children due to mobile phone operation close to the head // Electromagnet. Biol. Med. 2006. Vol. 25. № 4. P. 349–360.
- Christ A., Gosselin M., Christopoulou M. et al. Age-dependent tissue-specific exposure of cell phone users // Phys. Med. Biol. 2010. Vol. 55. № 7. P. 1767–1783.
- Gandhi P. d'Arsonval medal: address. Some bioelectromagnetics research at the University of Utah: acceptance speech on the occasion of receiving the d'Arsonval medal // Bioelectromagnetics. 1996. Vol. 17. № 1. P. 3–9.
- Recommendations of a European Commission Expert Group // In.: Proc. Inter. Seminar on Biol. Effects of Non Thermal Pulsed and Amplitude Modulated RF Electromagnetic Fields and Related Health Risks. Munich, Germany. 1996. JCNIRP 3/97. P. 211–221.
- Рекомендации населению Российского национального комитета по защите от неионизирующих излучений по использованию сотовых телефонов // Ежегодник РНКЗНИ (2002). – М.: Изд-во РУДН. 2003. С. 190–191.
- Grigoriev Yu. Mobile phones and children: is precaution warranted? // Bioelectromagnetics. 2004. Vol. 25. № 5. С. 322–323.
- Григорьев О.А. Электромагнитные поля сотовых телефонов и здоровье детей. Что ожидает наших детей в ближайшей и долгосрочной перспективе? // Материалы междунар. конференции «Сотовая связь и здоровье». Москва. 20–29 сент. 2004. С. 12–65.

26. Григорьев Ю.Г. Электромагнитные поля сотовых телефонов и здоровье детей и подростков (Ситуация, требующая принятия неотложных мер) // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45. № 4. Р. 442–450.
27. Григорьев Ю.Г., Григорьев О.А. Сотовая связь и здоровье. Электромагнитная обстановка. Радиобиологические и гигиенические проблемы. Прогноз опасности. – М.: Экономика. 2013. 567 с.
28. Медицинский портал: <http://bit.ly/17ZI5Mo> (дата обращения 20.11.2013).
29. Новостной портал: http://www.rtf.be/info/belgique/detail_gsm-potentiellement-cancerogene-les-jeunes-vont-etre-mieux-protoges?id=7934895 (дата обращения 16.11.2013)
30. Медицинский портал: Portables: L'Académie de médecine tempère les conclusions de l'Anses (дата обращения 15.11.2013)
31. Van den Bulck J. Adolescent use of mobile phones for calling and for sending text messages after lights out: results from a prospective cohort study with a one-year follow-up // Sleep. 2007. Vol. 30. № 9. P. 1220–1223.
32. Inyang I., Benke G., Dimitriadis C. et al. Predictors of mobile telephone use and exposure analysis in Australian adolescents // J. Paediatr. Child Health. 2010. Vol. 46, N 5. P. 226–233.
33. Inyang I., Benke G., McKenzie R. et al. A new method to determine laterality of mobile telephone use in adolescents // Occup. Environ. Med. 2010. Vol. 67. № 8. P. 507–512.
34. Черненко Ю.В., Гуменюк О.И. Гигиенические аспекты изучения влияния мобильных телефонов и персональных компьютеров на здоровье школьников // Гигиена и санитария. 2009. № 3. С. 84–86.
35. Anttila P., Metsähonkala L., Sillanpää M. Long-term trends in the incidence of headache in Finnish schoolchildren // Pediatrics. 2006. Vol. 117. C. 1197–1201.
36. Kheifets L., Repacholi M. Sensitivity of children to electromagnetic fields // Pediatrics. 2005. Vol. 116. № 4. P. 303–313.
37. Sillanpää M., Anttila P. Increasing prevalence of headache in 7-year-old schoolchildren // Headache. 1996. Vol. 36. № 4. P. 466–470.
38. Sudan M., Kheifets L., Arah O. et al. Prenatal and postnatal cell phone exposures and headaches in children // Open Pediatric Med. J. 2012. № 2. P. 146–152.
39. Tomas J. Exposure to radio-frequency electromagnetic fields and behavioural problems in Bavarian children and adolescents // Eur. J. Epidemiol. 2010. Vol. 25. № 2. P. 135–141.
40. Rezk A., Abdulkawi K., Mustafa R. et al. Fetal and neonatal responses following maternal exposure to mobile phones // Saudi Med. J. 2008. Vol. 29. № 2. P. 218–223.
41. Divan H.A., Kheifets L., Obel C., Olsen J. Prenatal and postnatal exposure to cell phone use and behavioral problems in children // Epidemiology. 2008. Vol. 19. № 4. P. 523–529.
42. Григорьев Ю.Г. Влияние ЭМП сотового телефона на куриный эмбрион (к оценке опасности по критерию смертности) // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43. № 5. С. 541–543.
43. Хорсева Н.И., Григорьев Ю.Г., Горбунова Н.В. Психологические показатели детей-пользователей мобильной связью. Сообщение 1. Современное состояние проблемы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 5. С. 611–616.
44. Хорсева Н.И., Григорьев Ю.Г., Горбунова Н.В. Психологические показатели детей-пользователей мобильной связью. Сообщение 2. Результаты четырёхлетнего мониторинга // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 5. С. 617–623.
45. Хорсева Н.И., Григорьев Ю.Г., Горбунова Н.В. Изменение параметров простой слухо-моторной реакции детей-пользователей мобильной связью: лонгитюдное исследование // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 3. С. 282–292.
46. Хорсева Н.И., Григорьев Ю.Г., Горбунова Н.В. Изменение параметров зрительного анализатора детей-пользователей мобильной связью: лонгитюдное исследование // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54. № 1. С. 62–71.
47. Григорьев Ю.Г., Хорсева Н.И. Мобильная связь и здоровье детей. Оценка опасности применения мобильной связи детьми и подростками. Рекомендации детям и родителям. – М.: Экономика. 2014. 230 с.
48. Григорьев Ю.Г., Григорьев О.А. Мобильная связь и здоровье. Электромагнитная обстановка. Радиобиологические и гигиенические проблемы. Прогноз опасности. – М.: Экономика. 2013. 565 с.
49. Panda N., Jain R., Bakshi J. et al. Disturbances in long-Term Mobile phone users // J. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010. Vol. 39. № 1. P. 5–11.
50. Calvente I., Pérez-Lobato R., Núñez M.I. et al. Does exposure to environmental radiofrequency electromagnetic fields cause cognitive and behavioral effects in 10-year-old boys? // Bioelectromagnetics. 2016. № 37. P. 25–36.
51. Григорьев Ю.Г., Григорьев О.А. Мобильная связь и здоровье. Электромагнитная обстановка. Радиобиологические и гигиенические проблемы. Прогноз опасности. – М.: Экономика. 2016. 2-е изд. 574 с.

DOI 10.12737/article_58f0b9573b6b59.54629416

Non-ionizing Radiation

Cellular Connection and the Health of Children – Problem of the Third Millennium

Yu.G. Grigoriev¹, A.S. Samoylov¹, A.Yu. Bushmanov¹, N.I. Khorseva²

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: profgrig@gmail.com;

2. N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russia

Yu.G. Grigoriev – Professor Dr. Sci. Med., Deputy Chairman of the Scientific Council of Radiobiology RAS, President of Russian National Committee on Non-Ionizing Radiation Protection, Member of the WHO Advisory Committee on the international program “EMF and Health”; A.S. Samoylov – General Director of State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Dr. Sci. Med.; A.Yu. Bushmanov – First Deputy General Director of State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Dr. Sci. Med., Professor; N.I. Khorseva – PhD in Biol., Senior Researcher

Abstract

The article considers the problem of the influence of electromagnetic fields (EMF) of the mobile communication on the health of children and adolescents within the framework of the epidemiological and experimental studies.

All of the world population use mobile phones widely thus having strong and daily effect on the brain. There is no restriction on the use of mobile phones. Getting more advantages and convenience of the mobile communication, the population is trying not to hear the information about possible risks to their health, there is no element of self-restraint.

This process involves children aged 3–4 years. Pregnant women do not respect basic rules of protection from exposure to EMF of the mobile communication.

The data on the distribution of EMF RF energy absorbed in a child's head during a mobile phone conversation are submitted. The original data on psychophysiological dysfunctions in children-users of mobile phones are discussed. We believe there is a risk of brain tumors. The estimation of the risk for children was made. Children are in the group of the risk. Special children standards for mobile EMF are therefore proposed.

Protecting children from exposure to EMF Cellular is one of the priorities of the third millennium.

Key words: the electromagnetic radiation of radio-frequency range, cell phones, children, the danger of the use of the mobile connection

REFERENCES

1. Chernova S.A., Kuz'minskaya G.N. Sostoyanie nekotorykh pokazatelej gipofiz-gonadnoj i gipofiz-adrenalovoj sistemy pri dejstvii EHMP SVCH maloj intensivnosti // V kn.: Voprosy gigeny truda v radioelektronnoj promyshlennosti. – M. 1979. P. 77–82.
2. Chernova S.A. Nekotorye ehndokrinno-biologicheskie aspekty pri vozdeystvii EHMP SVCH diapazona na molodyh i stareyushchih krysy // Tez. dokl. Vsesoyuznyj simpozium. «Biologicheskoe dejstvie ehlektromagnitnyh polej». – Pushchino. 1982. P. 30–31.
3. Kazarin I.P., Shvajko I.I. Vozrastnaya chuvstvitel'nost' organizma zhivotnogo k ehlektromagnitnym polyam sverhvyssokih chastot // Gigiena i sanitariya. 1983. № 3. P. 86–89.
4. Kazarin I.P., Shvajko I.I. Sravnitel'naya harakteristika biologicheskogo dejstviya ehlektromagnitnyh polej sverhvyssokoj i promyshlennoj chastoty // Gigiena i sanitariya. 1988. № 7. P. 11–13.
5. Pol'ka N.S. Funkcional'noe sostoyanie razvivayushchegosya organizma, kak kriterij gigenicheskoy reglamentacii ehlektromagnitnogo polya 2750 MGc // Gigiena i sanitariya. 1989. № 10. P. 36–39.
6. Navakatikyan M.A. Izmenenie aktivnosti uslovno-reflektornoj deyatel'nosti belyh krysov v period hronicheskogo mikrovolnovogo oblucheniya i posle nego // Radiobiologiya. 1988. T. 28. №1. P. 121–125.
7. Navakatikyan M.A. Metodika izucheniya oboronitel'nyh uslovyh refleksov aktivnogo izbeganiya // Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti. 1992. T. 42. № 4. P. 12–18.
8. Pryahin E.A., Tryapitsyna G.A., Andreev S.S. i soavt. Ocenka vliyaniya modulirovannogo ehlektromagnitnogo izlucheniya radiochastotnogo diapazona na kognitivnyuyu funkciyu u krysov raznogo vozrasta // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2007. T. 47. № 3. P. 339–344.
- Pp. 9–22 see P. 44
23. Rekomendacii naseleniyu Rossijskogo nacional'nogo komiteta po zashchite ot neioniziruyushchih izluchений po ispol'zovaniyu sotovyh telefonov // Ezhegodnik RNKZNI (2002). – M.: Izd-vo RUDN. 2003. C. 190–191.
24. Grigoriev Yu. Mobile phones and children: is precaution warranted? // Bioelectromagnetics. 2004. Vol. 25. № 5. P. 322–323.
25. Grigoriev O.A. Elektromagnitnye polya sotovyh telefonov i zdorov'e detej. Chto ozhidaet nashih detej v blizhajshej i dolgosrochnoj perspektive? // Materialy mezhdunar. konferencii «Sotovaya svyaz' i zdorov'e». Moskva. 20–29 sent. 2004. P. 12–65.
26. Grigoriev Yu.G. Elektromagnitnye polya sotovyh telefonov i zdorov'e detej i podrostkov (Situaciya, trebuyushchaya prinyatiya neotlozhnyh mer) // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2005. T. 45. № 4. P. 442–450.
27. Grigoriev Yu.G., Grigoriev O.A. Sotovaya svyaz' i zdorov'e. Elektromagnitnaya obstanovka. Radiobiologicheskie i gigenicheskie problemy. Prognoz opasnosti. – M.: Ekonomika. 2013. 567 pp.
28. Medicinskij portal: <http://bit.ly/17ZI5Mo> (data obrashcheniya 20.11.2013).
29. Novostnoj portal: http://www.rtbfb.be/info/belgique/detail_gsm-potentiellement-cancerigene-les-jeunes-vont-etre-mieux-protoges?id=7934895 (data obrashcheniya 16.11.2013)
30. Medicinskij portal: Portables: l'Académie de médecine tempère les conclusions de l'Anses (data obrashcheniya 15.11.2013)
- Pp. 31–23 see P. 44
34. Chernenkov Yu. V., Gumenyuk O. I. Gigenicheskie aspekty izucheniya vliyaniya mobil'nyh telefonov i personal'nyh komp'yuterv na zdorov'e shkol'nikov // Gigiena i sanitariya. 2009. № 3. P. 84–86.
- Pp. 35–41 see P. 45
42. Grigoriev Yu.G. Vliyanie EHMP sotovogo telefona na kurinyj ehmbriion (k ocenke opasnosti po kriteriyu smernosti) // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2003. T. 43. № 5. P. 541–543.
43. Khorseva N.I., Grigoriev Yu.G., Gorbunova N.V. Psihofiziologicheskie pokazateli detej-pol'zovatelej mobil'noj svyaz'yu. Soobshchenie 1. Sovremennoe sostoyanie problemy // Radiacionnaya biologiya. Radioehkologiya. 2011. T. 51. № 5. P. 611–616.
44. Khorseva N.I., Grigoriev Yu.G., Gorbunova N.V. Psihofiziologicheskie pokazateli detej-pol'zovatelej mobil'noj svyaz'yu. Soobshchenie 2. Rezul'taty chetyryohletnego monitoringa // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2011. T. 51. № 5. P. 617–623.
45. Khorseva N.I., Grigoriev Yu.G., Gorbunova N.V. Izmenenie parametrov prostoj sluho-motornoj reakcii detej-pol'zovatelej mobil'noj svyaz'yu: longityudnoe issledovanie // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2012. T. 52. № 3. P. 282–292.
46. Khorseva N.I., Grigoriev Yu.G., Gorbunova N.V. Izmenenie parametrov zritel'nogo analizatora detej-pol'zovatelej mobil'noj svyaz'yu: longityudnoe issledovanie // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2014. T. 54. № 1. P. 62–71.
47. Grigoriev Yu.G., Khorseva N.I. Mobil'naya svyaz' i zdorov'e detej. Ocenka opasnosti primeneniya mobil'noj svyazi det'mi i podrostkami. Rekomendacii detyam i roditelyam. – M.: Ekonomika. 2014. 230 pp.
48. Grigoriev Yu.G., Grigoriev O.A. Mobil'naya svyaz' i zdorov'e. Elektromagnitnaya obstanovka. Radiobiologicheskie i gigenicheskie problemy. Prognoz opasnosti. – M.: Ekonomika. 2013. 565 pp.
- Pp. 49–50 see P. 45
49. Panda N., Jain R., Bakshi J. et al. Disturbances in long-Term Mobile phone users // J. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010. Vol. 39. № 1. P. 5–11.
50. Calvente I., Pérez-Lobato R., Núñez M.I. et al. Does exposure to environmental radiofrequency electromagnetic fields cause cognitive and behavioral effects in 10-year-old boys? // Bioelectromagnetics. 2016. № 37. P. 25–36.
51. Grigoriev Yu.G., Grigoriev O.A. Mobil'naya svyaz' i zdorov'e. Elektromagnitnaya obstanovka. Radiobiologicheskie i gigenicheskie problemy. Prognoz opasnosti. – M.: Ekonomika. 2016. 2 ed. 574 pp.

С.В. Яргин**О ПЕРЕСТРОЙКАХ RET/PTC В РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС**

Российский университет дружбы народов, Москва. E-mail: sjargin@mail.ru

С.В. Яргин – доцент, к.м.н.

Реферат

Значительная часть случаев рака щитовидной железы (РЩЖ), выявленных в первые 10 лет после аварии на ЧАЭС, была представлена солидным вариантом папиллярной карциномы с генными перестройками RET/PTC3. Напротив, среди РЩЖ, диагностированных через 10 лет после аварии и позже, преобладали RET/PTC1. Сообщалось о сочетании RET/PTC3 с более агрессивным фенотипом, большим размером и поздней стадией опухоли на момент диагноза. Отмечалось, что когорта черновильских РЩЖ первого десятилетия после аварии с преобладанием RET/PTC3 уникальна в мировом масштабе. Среди спорадических РЩЖ преобладают перестройки RET/PTC1. Следует уточнить, что названная когорта уникальна не в мировом масштабе, а для развитых стран, где проводилось большинство исследований. В когорте РЩЖ из Индии преобладали RET/PTC3, что может быть связано с более поздней диагностикой. Аналогично, RET/PTC3 чаще обнаруживали в РЩЖ у необлученных пациентов с Украины по сравнению с пациентами из Франции. Педиатрический РЩЖ после аварии на АЭС Фукусима-1 характеризуется низкой частотой перестроек RET, среди которых преобладают RET/PTC1. Имеются данные в пользу ассоциации перестроек RET с определенными этапами опухолевой прогрессии папиллярного РЩЖ, причем RET/PTC3 – с более поздним этапом. Соответственно, частота перестроек RET/PTC3 в популяции больных РЩЖ должна коррелировать со средней продолжительностью заболевания. В некоторых публикациях сообщалось о корреляциях между частотой перестроек RET в РЩЖ и оцененной дозой на железу. Корреляция не обязательно отражает причинно-следственную связь. Известно, что интенсивность скрининга была выше на территориях с более высоким уровнем загрязнения. Дозозависимый самоотбор мог повышать эффективность диагностики среди лиц с относительно высокими оценочными значениями доз. РЩЖ редко диагностировали среди детей и подростков до аварии на ЧАЭС. Соответственно, на загрязненных территориях имелся пул запущенных РЩЖ. Кроме того, могла иметь место регистрация необлученных пациентов как облученных. По мере скрининга количество запущенных случаев уменьшалось; стали преобладать более ранние РЩЖ, чему также способствовало улучшение диагностики. Динамика RET/PTC после аварии на ЧАЭС этому соответствовала: частота перестроек RET/PTC в целом снижалась, причем доля RET/PTC1 нарастала, а RET/PTC3 – снижалась. Представляется вероятным, что особенности РЩЖ в разные сроки после аварии на ЧАЭС определялись нерадиационными факторами: динамикой скрининга, повышением качества диагностики, истощением посредством скрининга пула больных РЩЖ и снижением средней продолжительности заболевания вновь выявляемых случаев.

Ключевые слова: радиация, Чернобыль, мутация, RET/PTC, щитовидная железа, рак

Поступила: 03.08.2016. Принята к публикации: 20.02.2017

Ранее генные перестройки RET (в частности, RET/PTC3) в папиллярном раке щитовидной железы (РЩЖ) обсуждались как возможные маркеры воздействия ионизирующей радиации [1, 2]. В контексте аварии на ЧАЭС предполагалось, что RET/PTC3 «являются характерными для опухолей с коротким латентным периодом» [3]. Под латентным периодом, очевидно, подразумевался срок от момента облучения до появления признаков РЩЖ. По мере опухолевой прогрессии степень дифференцировки опухоли, как правило, снижается, а мутации накапливаются [4]. Облучение может индуцировать мутации, в том числе, перестройки RET, в экспериментах на животных и *in vitro*, однако дозы в экспериментах были значительно выше, чем среди населения загрязненных территорий после аварии на ЧАЭС [5–10]. Из общей массы выпадает сообщение Ю.Е. Никифорова и соавторов о дозозависимой индукции RET/PTC *in vitro* после облучения в дозах от 0,1 Гр [11], что не согласуется с другими данными [8, 9]. Заявления проф. Никифорова о глобальном росте заболеваемости РЩЖ вследствие антропогенного повышения радиационного фона или о 4 тыс. случаях РЩЖ в результате аварии на ЧАЭС [12] наводят на мысль о необъективности; дальнейшая дискуссия см. [13, 14].

В предыдущих публикациях [15–17] была сформулирована гипотеза, согласно которой генные перестройки RET ассоциированы с этапами онкогенеза и прогрессии папиллярного РЩЖ, причем RET/PTC3 – с относительно поздним этапом. Данная гипотеза не была упомянута в обзоре [18], где со ссылками [19–22] утверждается, что частота RET/PTC выше в оккульт-

ных раках и микрокарциномах, чем «в обычных» папиллярных РЩЖ. Цитированные источники не новы (1995–2001); с тех пор были опубликованы работы с иными выводами (см. ниже). Допускается, что в ранних работах могли иметь место ограничения технического характера [23].

В статьях [19–22] сообщается о перестройках RET/PTC в оккультных раках и микрокарциномах, что не противоречит обсуждаемой здесь гипотезе: RET/PTC1 могут возникать относительно рано в процессе опухолевой прогрессии, тогда как RET/PTC3 характерна для более позднего этапа. В статье [20] от 1998 г. говорится, что RET/PTC не были ассоциированы с размерами опухолевого узла, распространением опухоли за пределы щитовидной железы и наличием метастазов. Однако, в более поздней публикации из того же учреждения отмечена ассоциация между высоким уровнем экспрессии RET/PTC1 и размером опухолевого узла [24]. Была предложена гипотеза, согласно которой RET/PTC1 предрасполагает к последующей перестройке RET [24], в первую очередь, к RET/PTC3, второй по частоте после RET/PTC1 [25]. Перестройки RET нехарактерны для низкодифференцированного и анапластического РЩЖ [20, 26, 27]. По-видимому, это связано с тем, что только часть низкодифференцированных опухолей развивается из папиллярного РЩЖ с перестройками RET, а остальные – из других типов рака или *de novo* [26].

Нельзя исключить, что клоны опухолевых клеток с RET/PTC менее жизнеспособны, что может вести к уменьшению со временем соответствующих клеточ-

ных популяций (отрицательная клональная селекция), однако это предположение требует экспериментальной проверки. Сообщалось также, что перестройки RET/PTC часто находят не во всех клетках одной опухоли, в связи с чем их интерпретировали как субклональный феномен, который может возникать относительно поздно в ходе опухолевой прогрессии [26, 28]. Это также соответствует обсуждаемой здесь гипотезе.

Перестройка RET/PTC3 наиболее часто наблюдается при солидном, т.е. относительно низкодифференцированном варианте папиллярного РЩЖ. При фолликулярном варианте папиллярного РЩЖ перестройки RET наблюдаются реже [27], что может быть связано с особенностями онкогенеза данной опухоли, а также с примесью истинных фолликулярных раков. Сообщалось об ассоциации RET/PTC с III–IV стадиями папиллярного РЩЖ, рецидивами и отдаленными метастазами [23, 29], в частности, о сочетании RET/PTC3 с более агрессивным фенотипом, большим размером и более поздней стадией опухоли на момент диагноза [30, 31].

Рецидивы и отдаленные метастазы чаще сочетались с RET/PTC3, чем с RET/PTC1 [31]. Значительная часть РЩЖ «первой волны» после аварии на ЧАЭС относилась к солидному варианту папиллярного РЩЖ с перестройками RET/PTC3: в первые 10 лет после аварии, в 63 % РЩЖ были выявлены перестройки RET/PTC3 [32]. RET/PTC3 была самой частой перестройкой RET среди РЩЖ «первой волны» [33, 34]. Напротив, RET/PTC1 найдены в 81 % опухолей, диагностированных через 10 лет после аварии и позже [32]. Перестройки RET (преимущественно RET/PTC3) в чернобыльском РЩЖ были ассоциированы с «повышенной агрессивностью в смысле стадии», в особенности, с последней стадией T_4 [32, 35]. Недавно сообщалось, что частота обнаружения RET/PTC, а также других цитогенетическим маркеров (BRAF, RAS, PAX8-PPAR γ) в папиллярном РЩЖ имела тенденцию к снижению в подгруппах больных по мере увеличения стадии от T_1 к T_4 [29]. Это явление требует подтверждения и дальнейшего исследования; как отмечалось выше, оно может быть связано с отрицательной клональной селекцией.

РЩЖ относительно редко диагностировали у детей и подростков до чернобыльской аварии: абсолютное число случаев, зарегистрированных в Белоруссии за 1981–1985 гг. среди детей моложе 15 лет, составило 3, чему соответствовала заболеваемость 0,3 случая в год на миллион детей; на Украине, соответственно, 25 и 0,5 [36]. Для северных областей Украины эти показатели равнялись 1,0 и 0,1 [36]. Те же данные опубликованы Международным агентством по изучению рака [37]. Эти данные не всегда принимаются во внимание: «До аварии на ЧАЭС за 15-летний период времени, с 1971 по 1985 гг. частота спорадических карцином у пациентов в возрасте до 19 лет ничем не отличалась от мировой статистики» [38] (со ссылкой на [34], где нет подобных утверждений) или «Фоновая заболеваемость

РЩЖ среди детей в возрасте до 10 лет составляет примерно 2–4 случаев на миллион в год» [39]. В докладе НКДАР 2008 повышенная заболеваемость РЩЖ после аварии на ЧАЭС сравнивается не со временем до аварии, а с 1986–1990 гг., когда зарегистрированная заболеваемость уже начала расти. В частности, на стр. 60 указано: «Фоновый уровень заболеваемости РЩЖ детей моложе 10 лет составляет примерно 2–4 случаев на миллион в год» [40], что значительно превышает приведенные выше цифры для Белоруссии и Украины до аварии [36, 37].

В Российской Федерации данные о заболеваемости РЩЖ были отдельно включены в медицинскую статистику только в 1989 г., когда скрининговые мероприятия уже начались [3]. Способность скрининга многократно повышать зарегистрированную заболеваемость РЩЖ известна [41, 42]. Как правило, заболеваемость детским РЩЖ выше в более развитых странах [37, 43], вероятно, вследствие лучше поставленной диагностики. После сравнения показателей для разных стран [37, 43] с таковыми для Украины и Белоруссии становится очевидным, что до аварии на ЧАЭС там имела популяция недиагностированных РЩЖ [15]. Выявление запущенных РЩЖ в ходе диспансеризаций после аварии упомянуто в [44]. Дети и подростки доступны для скрининга в школах и детских садах; им уделялось особое внимание [3], что способствовало преимущественному росту показателя заболеваемости в этой возрастной группе.

Данные по заболеваемости РЩЖ на разных стадиях среди детей и подростков на Украине по годам (1986–1996) приведены в статье [45]. Стадия T_4 была диагностирована примерно в 50 % случаев из общего числа 224 детских РЩЖ после аварии. Среди подростков этот процент был выше: до 71 % [45]. Соответственно, в ранние сроки после аварии РЩЖ были в среднем более крупными и менее дифференцированными, чем выявленные позже [46]. Очевидно, этому способствовал скрининг-эффект с обнаружением запущенных случаев, а также регистрация как жертв Чернобыля больных с незагрязненных территорий, где скрининг не проводился, так что привозные случаи должны были в среднем находиться на более поздних стадиях.

Высокая частота RET/PTC3 среди РЩЖ первого десятилетия после аварии указывает на то, что регистрация запущенных случаев количественно преобладала над гипердиагностикой, которая также имела место [47]. В результате скрининга популяция запущенных раков сокращалась; среди выявляемых РЩЖ стали преобладать более ранние случаи, чему способствовало также совершенствование диагностики. Факт интерпретации запущенных РЩЖ как агрессивных радиогенных раков можно подтвердить следующей цитатой: «Если предположить, что все опухоли росли приблизительно с одинаковой скоростью..., то в таком случае опухоли с продолжительным латентным периодом должны быть крупнее. В действитель-

ности они были даже несколько мельче... Опухоли с коротким латентным периодом демонстрируют более выраженные признаки интра- и экстратиреоидного распространения, чем опухоли с более продолжительным латентным периодом» [3]. Динамика RET/PTC этому соответствовала: частота перестроек RET снижалась с течением времени после аварии, причем среди RET-положительных опухолей процент RET/PTC1 со временем нарастал, а RET/PTC3 – снижался [3, 32]. Данные из Японии соответствуют обсуждаемой здесь гипотезе: педиатрический РЩЖ после аварии на АЭС Фукусима-1 характеризуется низким процентом перестроек RET (около 10,3 %) [48, 49], что, очевидно, объясняется ранней диагностикой [17]. Как и следовало ожидать, среди перестроек RET в Японии преобладают RET/PTC1 [49].

В статье [50] обсуждались корреляции между частотой RET/PTC и дозами радиации на щитовидную железу. Авторам не удалось «выявить однозначно трактуемую и статистически значимую зависимость частоты RET/PTC в карциномах щитовидной железы от уровня загрязнения». Однако, «при регрессионном анализе по методу взвешенных наименьших квадратов зависимости для РЩЖ после аварии на ЧАЭС оказались отчетливо значимыми для частоты RET/PTC суммарно и для RET/PTC1». Для RET/PTC3 достоверной корреляции выявлено не было [50].

В исследовании на загрязненных территориях Российской Федерации, корреляции между RET/PTC и оценочными значениями доз найдены не были, причем был сделан вывод о влиянии на возникновение и выявление перестроек RET/PTC не связанных с радиацией факторов [51]. Следует отметить, что корреляции не обязательно отражают причинно-следственную связь.

Дозозависимый самоотбор (dose-dependent self-selection) мог послужить причиной корреляций «доза-эффект», найденных в различных эпидемиологических исследованиях. Нельзя также исключить подгонку данных [52]. Дозозависимый самоотбор отмечался другими исследователями [53, 54]. Представляется вероятным, что лица, информированные о своих относительно высоких дозах или проживающие на территориях с более высоким уровнем загрязнения, в среднем чаще обращались в медицинские учреждения, где им уделяли больше внимания. Этот механизм должен был повышать эффективность диагностики среди лиц с относительно высокими оценочными значениями доз. В соответствии с обсуждаемой здесь гипотезой, в ранние сроки после аварии средняя длительность заболевания РЩЖ была выше, чем в более поздние сроки. В свою очередь, средняя продолжительность заболевания должна коррелировать с частотой RET/PTC, в особенности – RET/PTC3. Этот механизм мог лежать в основе корреляций между дозой хронического облучения и RET/PTC в эпидемиологических исследованиях.

Что касается корреляций доза – RET/PTC среди пострадавших от атомных бомбардировок в Японии

[55, 56], то не исключен мутагенный эффект более высоких доз острого облучения [57]. Обсуждаемая здесь гипотеза не исключает возникновения RET/PTC и других мутаций под действием относительно высоких доз, но выдвигает на первый план накопление мутаций (в т.ч., RET/PTC) по мере опухолевой прогрессии и возможную связь тех или иных мутаций с определенными этапами прогрессии.

Отмечалось, что когорта черновобильских РЩЖ с преобладанием RET/PTC3 уникальна в мировом масштабе [58]. В отличие от черновобильских опухолей, в спорадическом РЩЖ обычно преобладают перестройки RET/PTC1 [27, 58]. Следует уточнить, что черновобильская когорта уникальна не в глобальном масштабе, а для развитых стран, где проводилось большинство исследований. В когорте РЩЖ из Индии преобладали RET/PTC3 [59], что указывает на более позднюю диагностику. Перестройки RET/PTC3 чаще обнаруживали в ткани РЩЖ у необлученных пациентов с Украины, чем у пациентов из Франции: 64,7 % против 42,9 % [60]. Сообщаемое из разных стран снижение частоты RET/PTC в течение последних десятилетий [48, 61, 62], а также повышение доли раннего интра- и экстра-тиреоидального РЩЖ [62], можно объяснить более ранней диагностикой в связи с совершенствованием ультразвукового оборудования, а также повышением внимания людей к своему здоровью. Соответственно, «были продемонстрированы спадающие хронологические тренды для показателей RET/PTC1, RET/PTC3 и RET/PTC суммарно для когорт из Европы, США + Канады и стран Азиатско-Тихоокеанского региона» [18].

Заключение

По мнению автора, основанном на обзоре литературы, перестройки RET ассоциированы с определенными этапами опухолевой прогрессии РЩЖ, причем RET/PTC3 – с более поздним этапом, чем RET/PTC1. Соответственно, «следовавшие друг за другом волны опухолей среди облученных детей, каждая волна со своими молекулярными, морфологическими и клиническими характеристиками» [34] после аварии на ЧАЭС в значительной степени определялись динамикой скрининга, повышением качества диагностики и регистрации опухолей, а также истощением популяции больных запущенным РЩЖ среди населения. Данную гипотезу можно проверить путем поиска на клиническом и экспериментальном материале корреляций между генными перестройками, с одной стороны, и продолжительностью заболевания, размерами и степенью дифференцировки опухолей – с другой. В экспериментах можно сравнить жизнеспособность клеток РЩЖ с перестройками RET/PTC и без таковых с целью проверки гипотезы о спонтанной элиминации RET/PTC-положительных клонов.

Перестройки RET встречаются в детских РЩЖ чаще, чем у взрослых [31], что может быть связано с более высокой агрессивностью [63], т.е. с более низким

средним уровнем дифференцировки РЩЖ у детей. Учитывая, что определенная возрастная группа (дети и подростки в момент аварии) изучалась наиболее пристально, «волны» опухолей после аварии (сначала с преобладанием RET/PTC3, затем – RET/PTC1; рост частоты мутаций BRAF) [33, 64, 65] могут также отражать возрастные особенности спорадического РЩЖ по мере «старения» данной возрастной группы [33, 64].

Поиски маркеров радиогенного рака иногда основывались на недоказанном тезисе, согласно которому опухоли на загрязненных территориях были радиогенными или изменяли свои свойства под действием радиации. Результаты такого рода исследований, например [66], где отсутствует стандартизация по стадиям опухолей, требуют новой интерпретации с учетом того, что многие выявленные после аварии старые запущенные опухоли были интерпретированы как радиогенные раки, развившиеся после короткого латентного периода.

В заключение необходимо отметить, что преувеличение медицинских последствий аварии на ЧАЭС способствует искаженным представлениям о канцерогенном действии некоторых радионуклидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nikiforov Y.E. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from Chernobyl // *Endocr. Pathol.* 2006. Vol. 17. P. 307–317.
2. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. P. 569–580.
3. Лушников Е.Ф., Цыб А.Ф., Ямасита С. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля. – М: Медицина. 2006.
4. Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L. Robbins' Pathologic Basis of Disease. – Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1994.
5. Matsuu-Matsuyama M., Shichijo K., Okaichi K. et al. Effect of age on the sensitivity of the rat thyroid gland to ionizing radiation // *J. Radiat. Res.* 2015. Vol. 56. P. 493–501.
6. Walinder G. Late effects of irradiation on the thyroid gland in mice. I. Irradiation of adult mice // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1972. Vol. 11. P. 433–451.
7. Lee W., Chiacchierini R.P., Shleien B., Telles N.C. Thyroid tumors following ¹³¹I or localized X irradiation to the thyroid and pituitary glands in rats // *Radiat. Res.* 1982. Vol. 92. P. 307–319.
8. Mizuno T., Iwamoto K.S., Kyoizumi S. et al. Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation // *Oncogene.* 2000. Vol. 19. P. 438–443.
9. Ito T., Seyama T., Iwamoto K.S. et al. *In vitro* irradiation is able to cause RET oncogene rearrangement // *Cancer Res.* 1993. Vol. 53. P. 2940–2943.
10. Finn S.P., Smyth P., O'Regan E. et al. Array comparative genomic hybridisation analysis of gamma-irradiated human thyrocytes // *Virchows Arch.* 2004. Vol. 445. P. 396–404.
11. Caudill C.M., Zhu Z., Ciampi R et al. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after *in vitro* exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 2364–2369.
12. Nikiforov Y.E. Is ionizing radiation responsible for the increasing incidence of thyroid cancer? // *Cancer* 2010. Vol. 116. P. 1626–1628.
13. Jargin S.V. Some aspects of mutation research after a low-dose radiation exposure // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 749: P. 101–102.
14. Jargin S.V. On the genetic effects of low-dose radiation // *J. Environ. Occup. Sci.* 2014. Vol. 3. P. 199–203.
15. Jargin S.V. Chernobyl-related cancer and precancerous lesions: Incidence increase vs. late diagnostics // *Dose Response.* 2014. Vol. 12. P. 404–414.
16. Яргин С.В. К вопросу о завышенной оценке медицинских последствий аварии на ЧАЭС: причины и механизмы // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2011. Т 56. № 5. С. 74–79.
17. Jargin S.V. On the RET rearrangements in Chernobyl-related thyroid cancer // *J. Thyroid Res.* 2012. Vol. 2012. Article 373879.
18. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Самойлов А.С. Частота генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы в странах мира в зависимости от времени после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (pooled-анализ) // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2016. Т. 61. № 1. С. 5–19.
19. Viglietto G., Chiappetta G., Marchinez-Tello F.J. et al. RET-PTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis // *Oncogene.* 1995. Vol. 11. P. 1207–1210.
20. Tallini G., Santoro M., Helie M. et al. RET/PTC oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes // *Clin. Cancer Res.* 1998. Vol. 4. P. 287–294.
21. Sugg S.L., Ezzat Sh., Rosen I.B. et al. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 4116–4122.
22. Corvi R., Martinez-Alfaro M., Harach H.R. et al. Frequent RET rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization // *Lab. Invest.* 2001. Vol. 81. P. 1639–1645.
23. Menicali E., Moretti S., Voce P. et al. Intracellular signal transduction and modification of the tumor microenvironment induced by RET/PTCs in papillary thyroid carcinoma // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2012. Vol. 3. P. 67.
24. Rhoden K.J., Johnson C., Brandao G. et al. Real-time quantitative RT-PCR identifies distinct c-RET, RET/PTC1 and RET/PTC3 expression patterns in papillary thyroid carcinoma // *Lab. Invest.* 2004. Vol. 84. P. 1557–1570.
25. Gandhi M., Evdokimova V., Nikiforov Y.E. Mechanisms of chromosomal rearrangements in solid tumors: the model of papillary thyroid carcinoma // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. Vol. 321. P. 36–43.
26. Pfeifer J.D. Molecular genetic testing in surgical pathology. – Lip-pincott: Philadelphia. 2006.
27. DeLellis R.A., Shin S.J., Treaba D.O. Immunohistology of endocrine tumors // In: Diagnostic immunohistochemistry: Ther-anostic and Genomic Applications. Dabbs D.J., ed. 3rd edition – Saunders-Elsevier. Philadelph. 2010. P. 291–339.
28. Unger K., Zitzelsberger H., Salvatore G. et al. Heterogeneity in the distribution of RET/PTC rearrangements within individual post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 4272–4279.
29. Yip L., Nikiforova M.N., Yoo J.Y. et al. Tumor genotype determines phenotype and disease-related outcomes in thyroid cancer: a study of 1510 patients // *Ann. Surg.* 2015. Vol. 262. P. 519–525.
30. Romei C., Elisei R. RET/PTC Translocations and clinico-pathological features in human papillary thyroid carcinoma // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2012. Vol. 3. P. 54.
31. Prescott J.D., Zeiger M.A. The RET oncogene in papillary thyroid carcinoma // *Cancer.* 2015. Vol. 121. P. 2137–2146.
32. Rabes H.M., Demidchik E.P., Sidorow J.D. et al. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6. P. 1093–1103.
33. Trovisco V., Soares P., Preto A. et al. Molecular genetics of papillary thyroid carcinoma: great expectations // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 51. P. 643–653.
34. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl // *Oncogene.* 2008. Vol. 27 Suppl 2. P. S9–S18.

35. Bongarzone I., Vigneri P., Mariani L. et al. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features // *Clin. Cancer Res.* 1998. Vol. 4. P. 223–228.
36. Stsjazhko V.A., Tsyb A.F., Tronko N.D. et al. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl // *BMJ.* 1995. Vol. 310. P. 801.
37. Parkin D.M., Kramárová E., Draper G.J. et al. International incidence of childhood cancer // IARC Scientific Publication 144. IARC Press. Lyon. 1999.
38. Фридман М.В., Маньковская С.В., Красько О.В., Демидчик Ю.Е. Клинико-морфологические особенности папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков в республике Беларусь // *Вопр. онкол.* 2014. № 2. С. 43–46.
39. Балонов М.И. Медицинские и экологические последствия Чернобыльской аварии в докладе НКДАР ООН (2008): уроки для реагирования на ядерные аварии // *Мед. радиол. и радиац. безопасность* 2011. Т. 56. № 6. С. 15–23.
40. UNSCEAR 2008 Report. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. New York: United Nations.
41. UNSCEAR 1994 Report. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex A. Epidemiological studies of radiation carcinogenesis. New York: United Nations.
42. Jaworowski Z. Observations on the Chernobyl disaster and LNT // *Dose Response.* 2010. Vol. 8. P. 148–171.
43. Demidchik Y.E., Saenko V.A., Yamashita S. Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia, and Ukraine after Chernobyl and at present // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 51. P. 748–762.
44. Звонова И.А., Братилова А.А., Почтенная Г.Т., Петрова Г.В. Рак щитовидной железы у жителей Брянской области после аварии на ЧАЭС // *Вопр. онкол.* 1995. № 5. С. 540–545.
45. Tronko M.D., Bogdanova T.I., Komissarenko I.V. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics // *Cancer.* 1999. Vol. 86. P. 149–156.
46. Williams E.D., Abrosimov A., Bogdanova T. et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness // *Brit. J. Cancer.* 2004. Vol. 90. P. 2219–2224.
47. Jargin S.V. Thyroid carcinoma in children and adolescents resulting from the Chernobyl accident: possible causes of the incidence increase overestimation // *Cesk. Patol.* 2009. Vol. 45. P. 50–52.
48. Vuong H.G., Altibi A.M., Abdelhamid A.H. et al. The changing characteristics and molecular profiles of papillary thyroid carcinoma over time: a systematic review // *Oncotarget.* 2016. doi: 10.18632/oncotarget.12885
49. Mitsutake N., Fukushima T., Matsuse M. et al. BRAF(V600E) mutation is highly prevalent in thyroid carcinomas in the young population in Fukushima: a different oncogenic profile from Chernobyl // *Sci. Rep.* Vol. 5. Article 16976.
50. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Зависимости доза-эффект для частоты генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы после облучения. Объединенный анализ радиационно-эпидемиологических данных // *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2016. Т. 56. № 1. С. 5–25.
51. Tuttle R.M., Lukes Y., Onstad L., et al. ret/PTC activation is not associated with individual radiation dose estimates in a pilot study of neoplastic thyroid nodules arising in Russian children and adults exposed to Chernobyl fallout // *Thyroid* 2008. Vol. 18. P. 839–846.
52. Яргин С.В. Преувеличенная оценка медицинских последствий повышения радиационного фона // *Мед. радиол. и радиац. Безопасность.* 2008. Т. 53 №. 3. С. 17–22.
53. McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // *Int. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 37. P. 506–518.
54. Zablotska L.B., Bazyka D., Lubin J.H. et al. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among chornobyl cleanup workers // *Environ. Health Perspect.* 2013. Vol. 121. P. 59–65.
55. Leeman-Neill R.J., Brenner A.V., Little M.P. et al. RET/PTC and PAX8/PPARγ chromosomal rearrangements in post-Chernobyl thyroid cancer and their association with iodine-131 radiation dose and other characteristics // *Cancer.* 2013. Vol. 119. P. 1792–1799.
56. Hamatani K., Eguchi H., Ito R. et al. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. P. 7176–7182.
57. Nakachi K., Hayashi T., Hamatani K. et al. Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors: current progress in molecular epidemiology studies // *Mutat. Res.* 2008. Vol. 659. P. 109–117.
58. Nikiforov Y.E. Molecular diagnostics of thyroid tumors // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011. Vol. 135. P. 569–577.
59. Rao P.J., Vardhini N.V., Parvathi M.V. et al. Prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 gene rearrangements in Chennai population and its correlation with clinical parameters // *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35. P. 9539–9548.
60. Di Cristofaro J., Vasko V., Savchenko V. et al. RET/PTC1 and RET/PTC3 in thyroid tumors from Chernobyl liquidators: comparison with sporadic tumors from Ukrainian and French patients // *Endocr. Relat. Cancer.* 2005. Vol. 12. P. 173–183.
61. Romei C., Fugazzola L., Puxeddu E. et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. E1758–E1765.
62. Jung C.K., Little M.P., Lubin J.H. et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. E276–E285.
63. Lebouleux S., Baudin E., Hartl D.W. et al. Follicular cell-derived thyroid cancer in children // *Horm. Res.* 2005. Vol. 63. P. 145–151.
64. Suzuki K., Mitsutake N., Saenko V., Yamashita S. Radiation signatures in childhood thyroid cancers after the Chernobyl accident: possible roles of radiation in carcinogenesis // *Cancer Sci.* 2015. Vol. 106. P. 127–133.
65. Jarzab B., Handkiewicz-Junak D. Differentiated thyroid cancer in children and adults: same or distinct disease? // *Hormones (Athens).* 2007. Vol. 6. P. 200–209.
66. Akulevich N.M., Saenko V.A., Rogounovitch T.I. et al. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma // *Endocr. Relat. Cancer.* 2009. Vol. 16. P. 491–503.

DOI 10.12737/article_58f0b9573ddc88.95867893

On RET/PTC Rearrangements in Thyroid Carcinoma after the Chernobyl Accident**S.V. Jargin**

Peoples' Friendship University, Moscow, Russia. E-mail: sjargin@mail.ru

S.V. Jargin – Associate Professor, PhD in Medicine

Abstract

A major part of thyroid cancer (TC) cases detected during the first 10 years after the Chernobyl accident were represented by papillary carcinoma with the solid pattern and gene rearrangements RET/PTC3. On the contrary, among TC diagnosed 10 years after the accident and later predominated RET/PTC1. Reportedly, RET/PTC3 are associated with more aggressive TC, a larger size and a higher tumor stage at the time of diagnosis. The prevalence of RET/PTC tended to decrease with time after the accident. The cohort of early post-Chernobyl TC with the predominance of RET/PTC3 was deemed globally unique. In the sporadic TC, RET/PTC1 is predominant. It should be mentioned that early post-Chernobyl TC are not unique globally but in more developed countries, where a majority of studies has been performed. In a TC cohort from India RET/PTC3 predominated. RET/PTC3 was more frequent among non-exposed TC patients from Ukraine compared to those who were from France. The prevalence of RET/PTC among pediatric TC after the Fukushima-1 accident has been low, while RET/PTC1 is predominating. According to the hypothesis discussed here, RET/PTC are associated with certain steps of the tumor progression of papillary TC, the RET/PTC3 – with a later step. It is therefore expected that the prevalence of RET/PTC3 would correlate with the disease duration. It was reported on correlations between the prevalence of RET/PTC and individual dose estimates. Correlations do not necessarily prove cause-effect relationships. The screening was more intensive on the more contaminated territories. Dose-dependent self-selection of patients could contribute to the correlations. Pediatric TC was rarely diagnosed prior to the accident on the contaminated territories. Accordingly, there was a pool of neglected TC. Besides, some non-exposed patients could have been registered as Chernobyl victims. The pool of neglected cases was gradually exhausted by the screening. Improving diagnostics has also contributed to the earlier TC detection. The RET/PTC dynamics were in accordance with this hypothesis: the prevalence of tumors with RET rearrangements declined, while among RET-positive TC the percentage of RET/PTC1 increased and RET/PTC3 – decreased. In conclusion, RET/PTC rearrangements in TC after the Chernobyl accident, the RET/PTC3 in particular, have probably been related to the disease duration, so that the features of successive waves of TC after the accident must have been largely determined by evolving modalities of screening and diagnostics, as well as by exhaustion of the pool of neglected cancers.

Key words: *Ionizing radiation, Chernobyl, mutation, RET/PTC, thyroid carcinoma, cancer*

REFERENCES

- Pp. 1–2 see P. 50
3. Lushnikov E.F., Cyb A.F., Yamasita S. Rak shchitovidnoj zhelezy v Rossii posle Chernobylya. – M: Medicina. 2006. Pp. 4–15 see P. 50
 16. Jargin S.V. K voprosu o zavyshejshennoj ocenke medicinskih posledstvij avarii na CHAEHS: prichiny i mekhanizmy // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2011. T. 56. № 5. S. 74–79.
 17. Jargin S.V. On the RET rearrangements in Chernobyl-related thyroid cancer // J. Thyroid Res. 2012. Vol. 2012. Article 373879.
 18. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Samojlov A.S. Chastota gennyh perestroek RET/PTC v papillyarnyh karcinomah shchitovidnoj zhelezy v stranah mira v zavisimosti ot vremeni posle avarii na Chernobyl'skoj atomnoj ehlektrostantsii (pooled-analiz) // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2016. T. 61. № 1. P. 5–19.
 - Pp. 19–37 see P. 50
 38. Fridman M.V., Man'kovskaya S.V., Kras'ko O.V., Demidchik Yu.E. Kliniko-morfologicheskie osobennosti papillyarnogo raka shchitovidnoj zhelezy u detej i podrostkov v respublike Belarus' // Vopr. onkol. 2014. № 2. P. 43–46.
 39. Balonov M.I. Medicinskie i ehkologicheskie posledstviya Chernobyl'skoj avarii v doklade NKDAR OON (2008): uroki dlya reagirovaniya na yadernye avarii // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2011. T. 56. № 6. P. 15–23.
 - Pp. 40–43 see P. 51
 44. Zvonova I.A., Bratilova A.A., Pochtennaya G.T., Petrova G.V. Rak shchitovidnoj zhelezy u zhitelej Bryanskoj oblasti posle avarii na CHAEHS // Vopr. onkol. 1995. № 5. P. 540–545.
 - Pp. 45–49 see P. 51
 50. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Zavisimosti doza-ehffekt dlya chastoty gennyh perestroek RET/PTC v papillyarnyh karcinomah shchitovidnoj zhelezy posle oblucheniya. Ob»edinennyj analiz radiacionno-ehpidemiologicheskikh dannyh // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2016. T. 56. № 1. P. 5–25.
 - P. 51 see P. 51
 52. Jargin S.V. Preuvelichennaya ocenka medicinskih posledstvij povysheniya radiacionnogo fona // Med. radiol. i radiac. Bezopasnost'. 2008. T. 53 №. 3. P. 17–22.
 - Pp. 53–66 see P. 51

А.Н. Котеров**К ПИСЬМУ В РЕДАКЦИЮ С.В. ЯРГИНА****«О ПЕРЕСТРОЙКАХ RET/PTC В РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС»**

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

А.Н. Котеров – зав. лаб., д.б.н.

Ключевые слова: *генные перестройки RET/PTC, папиллярная карцинома щитовидной железы, сверхоценка последствий чернобыльской аварии*

Поступила: 28.11.2017. Принята к публикации: 20.02.17

1. Ряд откликов 2016 г. от С.В. Яргина на наши публикации по обзорам и pooled-анализу¹ частоты генных перестроек RET/PTC в карциномах щитовидной железы для облученных и необлученных когорт

Приведенное выше письмо представляет собой отклик на наше опубликованное в 2016 г. в журнале «Медицинская радиология. Радиационная безопасность» исследование (pooled-анализ) частоты перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы (ЩЖ) для групп людей из различных стран мира (СНГ – Россия, Белоруссия и Украина; Европа, США + Канада и Азиатско-Тихоокеанский регион) в разные периоды после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) [1, 2].

Аналогичное письмо-отклик С.В. Яргина на нашу соответствующую работу 2016 г. по зависимостям «доза-эффект» для частоты RET/PTC [3] было уже опубликовано в журнале «Радиационная биология. Радиэкология» [4]. Сходное письмо этого же автора направлялось в 2016 г. также и в «Саратовский научно-медицинский журнал» в ответ на нашу уже давнюю статью от 2013 г. по анализу частоты RET/PTC для радиобиологии и эпидемиологии [5]. Это письмо С.В. Яргина журналом пока не опубликовано.

Все «отклики» С.В. Яргина в целом аналогичны, развивают одни и те же представления («гипотезу», согласно его словам) и, местами, просто идентичны (смысл же и основные ссылки также во многом идентичны). Рассматриваемые проблемы являются узкими, специальными и, по внешнему виду, мало о чем могут говорить тому, кто не занимается именно генными перестройками RET/PTC.

2. Ретроспективный взгляд на наши контакты с С.В. Яргиним и на его деятельность в качестве «аналитика широкого профиля»

Сергей Вадимович Яргин минимум с 2002 г. публикует в самых различных отечественных и зарубежных

журналах медицинского и медико-биологического профиля свои аналитические «Письма в редакцию» по самым разным проблемам, которые являются актуальными или представляются таковыми. Заметим, что основные работы – это именно краткие «письма» и «отклики» малого объема (за очень небольшим исключением – на 1–3 страницы). Таковые письма ранее были опубликованы в том числе в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность»: в 2007 г. [6–8], в 2008 г. [9], в 2010 г. [10], в 2011 г. [11, 12] и в 2014 г. [13].

Таким образом, наш журнал за прошедшие 10 лет принял к печати 8 «писем» и «ответов» С.В. Яргина, что представляется, судя по всему, абсолютным рекордом для его публикаций в отечественных и зарубежных журналах². Ранее профессор С.П. Ярмоненко, а потом и я, всегда поддерживали С.В. Яргина, давали положительные отзывы на его краткие сообщения, рекомендовали их к опубликованию, а в одном случае, в 2014 г., мною было внесено также уместное дополнение по теме [13], поскольку она напрямую соприкасалась с той дискуссией, которую и я проводил много ранее, в 2005 г. [14].

Эти темы в то время, а также и позиция С.В. Яргина применительно к различным аспектам переоценки последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) и эффектах малых доз радиации, вполне совпадали с позицией С.П. Ярмоненко, журнала и лично моей. Потому можно сказать, что в глобальном плане взгляды С.В. Яргина как ранее (да и теперь тоже) никак не противоречат нашим.

В связи с этим, в наших публикациях [1–3, 5, 15], в том числе в тех, на которые были получены «письма» и «отклики» [1–3, 5], аналитические сообщения С.В. Яргина о гипердиагностике различных типов раков в постчернобыльский период цитировались неоднократно, причем отнесенный к нему выше термин «аналитик широкого профиля» был предложен как раз в них [1, 2].

Однако основные контакты и рецензии имели место, все же, в прошлые годы, и нам не было необ-

¹ Pooled-анализ (pooled-analysis; русскоязычный термин отсутствует) имеет отличия от известного мета-анализа данных из опубликованных работ. Мета-анализ представляет собой суммирование, с учетом особых подходов включения и взвешивания источников, а затем статистическую обработку, как правило, конечных результатов отдельных исследований, в то время как pooled-анализ оперирует совокупностью первичных данных из каждой работы (см. в [1–3]).

² Остальные отечественные «письма» и «отклики» С.В. Яргина, насколько нам известно, помимо единственного уже упомянутого письма в журнал «Радиационная биология. Радиэкология» от 2016 г. [4], в 2009–2016 гг. были опубликованы в следующих изданиях (в алфавитном порядке): «Главврач», «Здравоохранение Российской Федерации», «Кардиология», «Молодой ученый», «Стоматолог», «Травматология и ортопедия России» и «Цитология».

ходимости знать, в каких же еще областях «широкого профиля» фигурировал С.В. Яргин. Обнаружилось, что, согласно PubMed (ноябрь 2016 г.) этим автором с 2007 по 2016 г. было опубликовано 90 сообщений в самых различных зарубежных изданиях (помимо минимум в 18 отечественных; эти журналы названы выше). Аналитическая плодovitость впечатляет, учитывая также широту взглядов (ниже). Но дело даже не в этом, а в том, что весь основной массив «писем из России» (неоднократно применяемое С.В. Яргиним обозначение для своих сообщений за рубеж) появился начиная только с 2010 г. За это время указанным автором опубликовано на английском языке 67 «писем», «откликов» и отдельных статей, что составляет почти три четверти от всех.

67 работ по самым различным дискуссионным и спорным вопросам, иной раз как бы «ниспровергающим» общепринятое (что само по себе не является отрицательным, конечно, но требует очень углубленной аналитики), выпущенных за порядка 6–7 лет (22 письма – около четверти от всех – в 2015–2016 гг.), повторим, впечатляют, особенно если брать затрагиваемые темы. Ниже, в алфавитном порядке, представлены, вероятно, основные из тем (всего же мы насчитали порядка 70 вопросов и направлений из самых разных областей для зарубежных и отечественных публикаций С.В. Яргина³):

Авария на ЧАЭС: различные аспекты (повреждение мочевого пузыря, репарация ДНК, сверхоценка частоты рака ЩЖ и всех раков; лейкозы у ликвидаторов).

Алкоголизм в России (очень много «писем из России» на данную тему, может быть, больше всего).

Атерогенная сыворотка в клеточных культурах.

Библиотеки медицинские в странах бывшего СССР.

Биопсия почки в странах бывшего СССР: предотвращение небрежности.

Водка в России: минимальная цена с 1 января 2010 г. Письмо из России.

Генные перестройки *RET/PTC* и рак ЩЖ после аварии на ЧАЭС.

Гистопатологические и цитологические диагнозы в России.

Гликозаминогликаны при остеоартрите: препараты против диеты.

Гомеопатия и гормезис.

Гонорея в странах бывшего СССР.

Гормезис: окружающая среда, НРБ; стресс в геронтологии.

Грибок ногтей: предотвращение в России.

Жестокое обращение; против отцеубийства. Письмо из России.

Захват липидов *in vitro*: метод.

Здравоохранение и средняя продолжительность жизни: письмо из России.

Инвазивные процедуры и опросная индикация.

Иракский младший медперсонал.

Ишемическая болезнь: ударно-волновая терапия.

Карнозин и антиоксиданты: применение при патологиях.

Компьютерная томография в России.

Крепленое вино в России: ретроспектива.

Лекарства: барьеры на пути ввоза в Россию.

Лесные пожары в странах бывшего СССР: нет причины для радиофобии.

Медицинская литература в России: ограниченный доступ.

Медицинское страхование.

Мельдоний.

Менопауза.

Мутации после воздействия облучения в малых дозах.

Научная недобросовестность и международное сотрудничество.

Низкодозовое воздействие на р. Тече и сердечно-сосудистые патологии.

Обедненный уран вместо свинца в боеприпасах: меньшее зло.

Операции ненужные: письмо от российского патологоанатома.

Организация здравоохранения в России.

Патологии в бывшем СССР: научная недобросовестность и связанные феномены.

Патологии в России: правовое регулирование.

Перенаселение и современная этика.

Плагиат в радиологии.

Психиатрия в России: экономический подъем должен принести улучшения.

Радиотерапия в России: избыточность.

Радиоцезий: нагрузка.

Рак шейки матки в России: перспективы выявления.

Раки у ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

Семипалатинский район: недостоверные публикации о канцерогенезе.

Сердечно-сосудистые патологии в России: смертность.

Синдром дефицита внимания и аутизм: связь с алкоголизмом.

Социальная и политическая воля для профилактики раков в России.

Соя и фитоэстрогены.

Стволовые клетки и клеточная терапия.

Стенокардия: ударно-волновая терапия.

Стоматология (инвазивные процедуры; состояние в России).

Стоматология: канцерогенный риск облучения.

Терапия легочных патологий.

Туберкулез у младенцев: препараты в России.

Туалеты и окружающая среда в бывшем СССР: гигиена, причины недостаточности⁴.

Фитоэстрогены.

Фон радиационный: преувеличение последствий.

Холестерин-снижающие и антиоксидантные свойства сахарного тростника для людей и хомячков.

Хондропротекторы и артроз.

Цветы: куда все пропали?

Цитологическая диагностика.

³ Перевод и представление основного смысла в кратком реферативном виде выполнено мною. – А.К.

⁴ «On the causes of insufficient restroom environmental hygiene in the former Soviet Union» [16].

Шизофрения: сверхдиагностика в России.

Эндоскопические методы в педиатрии.

Таким образом, видна крайняя разносторонность аналитической деятельности С.В. Яргина, которая, вследствие выбранной нередко дискуссионной формы, требует, как сказано, углубленного знания деталей затрагиваемых тем. В том числе и для различных моментов в области радиогенных и нерадиогенных генных перестроек *RET/PTC*.

По теме частоты *RET/PTC* после аварии на ЧАЭС С.В. Яргиним за рубежом было опубликовано три работы в 2012–2015 гг. (из них две статьи) [17–19], причем многие положения в этих публикациях полностью совпадают с имеющимися в перечисленных выше в разделе 1 «письмах» и «откликах». Есть также соответствующие тезисы 2016 г. [20].

3. Суть гипотезы С.В. Яргина относительно частоты перестроек после аварии на ЧАЭС и реальная ситуация с поддержанием ее опубликованными фактами

Затронутые в данном «Письме» и в «Отклике» в журнале «Радиационная биология. Радиоэкология» моменты касаются преимущественно вопроса о том, в каких формах папиллярной карциномы ЩЖ перестройки *RET/PTC* встречаются чаще, в недифференцированной или в дифференцированной, на поздних или на ранних стадиях развития опухоли. Уже отмечалось, что навскидку данный вопрос кажется весьма специальным и узким, не слишком важным, и потому неискушенному читателю не всегда понятно, для чего тут раз за разом вступать в дискуссию. Есть и еще один момент. Если кто, не зная углубленно про *RET/PTC*, прочтет данное письмо С.В. Яргина, а также его «Отклик» [4], то, в связи с сумбурностью и нечеткостью изложения, а также с перескакиванием мыслей с одного момента на иной (примеры ниже), он вряд ли сможет понять практическую значимость гипотезы С.В. Яргина. Ее суть (о которой мы говорили много ранее с ее автором сначала по электронной переписке) состоит в том, что *RET/PTC*, а в особенности форма *RET/PTC3*, ассоциированы с давностью заболевания, дедифференциацией карцином и с более поздней стадией опухоли [17–20]. В представленном выше письме сказано так:

«Согласно этой гипотезе, перестройки RET/PTC ассоциированы с определенными этапами опухолевой прогрессии папиллярного рака ЩЖ, причем RET/PTC3 – с относительно поздним этапом. Соответственно, частота RET/PTC3 среди всех РЩЖ в популяции должна коррелировать со средней продолжительностью заболевания».

Поскольку частота *RET/PTC3* в детских карциномах черновильской этиологии фактически является

аномально высокой [21–23]⁵, то С.В. Яргиним делается вывод, что индукция этих карцином связана вообще не с радиогенным фактором после аварии на ЧАЭС, а с другими факторами.

В представленном выше письме этот вывод сделан более осторожно (полужирный шрифт здесь и далее мой – А.К.):

«...следовавшие друг за другом волны опухолей среди облученных детей, каждая волна со своими молекулярными, морфологическими и клиническими характеристиками» [ссылка] после аварии на ЧАЭС в значительной степени определялись динамикой скрининга, повышением качества диагностики и регистрации опухолей, а также истощением популяции больных запущенными раками ЩЖ среди населения».

Однако в предыдущей статье, в зарубежном журнале (2015) [19], вывод вовсе однозначен⁶ (перевод мой – А.К.):

«...последовательные волны рака щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС у людей, подвергавшихся воздействию радиоактивных осадков в раннем возрасте (каждая волна с различными молекулярными и морфологическими признаками), определялись не радиацией, а путем изменения условий скрининга и диагностики, их улучшения с течением времени, и истощения пула с поздними стадиями рака для скрининга».

(«...successive waves of thyroid cancer after the Chernobyl accident in people exposed to the fallout at an early age, each wave with different molecular and morphological features, were determined not by radiation but by changing modalities of screening and diagnostics, their improvement with time, and exhaustion by the screening of the pool of advanced cancers».)

Относительно гипердиагностики и эффекта скрининга как одной из ведущих причин повышения частоты раков ЩЖ после аварии на ЧАЭС спорить трудно; именно на такие моменты работ С.В. Яргина мы и ссылались [1, 2], и именно в этом их ценность. Но названный автор слишком абсолютизирует указанный момент, в значительной степени игнорируя массив реальных накопленных данных по молекулярной генетике и молекулярной эпидемиологии *RET/PTC* (см. наш обзор [26], объединенный и pooled-анализы [1–3, 24]).

Переходя к конкретному рассмотрению материала, следует повторить, что, даже владея темой, после ознакомления с сотнями источников по *RET/PTC* в оригиналах, как в нашем случае [1–3, 5, 24, 26], понять промежуточные рассуждения С.В. Яргина затруднительно. Нелегко уяснить, через какие множественные

⁵ См. также как окончательные выводы наш pooled-анализ от 2015 г. [24] и некоторые данные по *RET/PTC3* в опубликованном годом позже мета-анализе из Китая [25].

⁶ Мы не будем заострять здесь особое внимание на несколько различной конъюнктуре выводов С.В. Яргина для журналов разного профиля. А именно: для специализированной «Медицинской радиологии и радиационной безопасности» и для малоизвестного журнала «International Journal of Cancer Research and Molecular Mechanisms» вовсе нерадиационной направленности [19].

моменты он пришел к выводам, как он к ним пришел, а также то, чему же соответствуют на деле приводимые им ссылки и его как бы «разбор» их. Создается впечатление некоего сумбура из разных положений и эклектично собранных фактов разного плана, порой противоречивых, которые в конце завершаются уже однозначными и даже ясными выводами. В связи со сказанным придется разбирать промежуточные утверждения «Письма» последовательно. Все это сложно и, к сожалению, привело к весьма большому объему настоящей публикации, неоправданному, конечно, в плане истинной значимости вопроса.

Забегая вперед, следует сразу сказать, что главная проблема конструирования гипотезы и рассуждений С.В. Яргина – игнорирование *весомости* информации в различных опубликованных источниках, когда под разными, порой произвольными, предложениями отбрасываются прямые, но противоречащие задумке данные, а весьма косвенные, или же вообще иного плана, – становятся их заменой для формирования гипотезы.

3.1. Утверждение о том, что перестройки RET/PTC накапливаются по мере опухолевой прогрессии, и что их частота увеличивается на поздних стадиях развития карцином

В представленном выше «Письме», применительно к работе Yip L. et al., 2015 [27], сказано следующее:

«В той же статье в таблице 3 «Гистологические характеристики по мутациям» представлены данные, согласно которым частота обнаружения RET/PTC и других мутаций в папиллярном раке ЩЖ имела тенденцию к снижению от стадии T₁ к стадии T₄ [27]⁷. Эти данные вызывают сомнение, поскольку мутации, как правило, накапливаются по мере опухолевой прогрессии вместе с дедифференцировкой клеток и появлением новых клонов [ссылка]. Если верить этим данным [27], то они косвенно подтверждают предположение о замедленной дедифференцировке RET/PTC-положительных раков ЩЖ, что, однако, не противоречит роли RET/PTC3 как маркера определенного этапа опухолевой прогрессии».

В этом абзаце рассуждения построены так, чтобы свести противоречащую своей задумке информацию к такой форме, которая, вероятно, сделала бы собственную гипотезу неопровергаемой (К. Поппер. «Критерии научности гипотез», см., к примеру, в зарубежном пособии [28]).

Дело в следующих моментах.

Рассматриваемое здесь С.В. Яргиним исследование [27] от 2015 г. выполнено большой группой авторов, причем двое из них (Yu.E. Nikiforov и M.N. Nikiforova) – одни из основных, так сказать, авторитетов по молекулярной генетике и эпидемиологии папиллярных карцином ЩЖ, в том числе по RET/PTC в подобных опухолях (см., к примеру, одну из пилотных работ по

чернобыльским карциномам [21]). Полученные данные, сведенные в [27] в табл. 3, показывают, что, в зависимости от размера опухоли⁸, частота RET/PTC в них составляет следующие значения: T₁ – 58 %, T₂ – 8 %, T₃ – 22 % и T₄ – 14 %. В целом видна явная тенденция к обратной корреляции показателя с размером опухоли (и, для папиллярных карцином, почти однозначно с ее стадией, от I до IV, согласно [29]).

Это противоречит сути гипотезы С.В. Яргина, и, потому, у него «вызывает сомнения» материал, представленный группой авторов (в том числе занимающихся RET/PTC в чернобыльских карциномах уже 20 лет [21]⁹). Приведенный же контраргумент, что обычно по мере прогрессии опухоли мутации как таковые «накапливаются», является здесь *слишком общим*, ибо мутации бывают разные, и их накопление – также.

Тем не менее, чтобы, вероятно, сделать гипотезу здесь неопровергаемой, прибавляется, что эти данные «косвенно подтверждают предположение о замедленной дедифференцировке RET/PTC-положительных раков ЩЖ». Иными словами, поскольку в опухолях ранней стадии (более дифференцированных) частота RET/PTC могла оказаться не меньше, а – больше, то, значит, эти опухоли просто не дедифференцировались и не росли. А если бы они росли, то, может, частота в них перестроек RET/PTC увеличивалась бы потом, на поздних стадиях, согласно гипотезе С.В. Яргина. Только так, вероятно, можно понять данное им добавление. Возможно, кто-то предложит иное толкование этой фразе в цитате выше, но для нас иной смысл пока является эзотерическим.

Главная же суть не в этом, а в том, что отрицается приведенный в 2015 г. [27], полученный в конкретных исследованиях, факт явной тенденции к обратной корреляции между частотой RET/PTC и стадией (отчасти и дидифференцировкой) карцином.

Равным образом, в приведенном выше письме С.В. Яргина отрицается весомость и остальных реальных данных подобного же рода:

«В статьях А.Н. Котерова [1, 3] утверждается со ссылками [30–33], что частота RET/PTC в оккультных раках и микрокарциномах выше, чем «в обычных» папиллярных раках ЩЖ [1]. Цитированные источники не новы (1995–2001 гг.); с тех пор были опубликованы работы с иными выводами, цитированные выше. Допускается, что в ранних работах могли иметь место ограничения технического характера [23]».

Разбор уместности рассуждений про «технический характер» будет ниже. А здесь мы пока пропустим не раз проскальзывающий у С.В. Яргина в известных нам его «откликах» и «письмах» термин «утверждается», который в данном контексте, понятно, не уместен (ибо это просто фрагмент обзора, где указанные «утвержде-

⁸ T₁–T₄, согласно TNM-клинической классификации Международного противоракового союза, это стадии карцином в зависимости от размера: <2 см, 2–4 см, >4 см, но в пределах ЩЖ, и, наконец, опухоль, распространяющаяся вне ЩЖ [29].

⁹ См. также обзоры [22, 23, 26].

⁷ Нумерация ссылок в цитируемых фрагментах здесь и далее – по нашему списку.

ния» не имеют никакого отношения к субъективному мнению его автора(ов); это только конкретные факты из конкретных цитированных работ). Но данная оговорка все же характерна в плане отражения эмоционального настроя и, наверное, странного понимания аналитических публикаций как результата исключительно субъективных размышлений их авторов.

Если же, вновь, рассмотреть суть проблемы, то окажется, что еще *четыре* работы, в которых имели место *прямые* данные [30–33], вновь противоречащие гипотезе С.В. Яргина, опять отбрасываются, причем под предлогом того, что они «не новы». Но три из этих работ [30–32] выполнены обычным к настоящему времени методом (RT-PCR) и с вполне обычными современными подходами. Четвертая работа предусматривала метод FISH [33]. Данные, полученные этим методом, мы в свои разного рода pooled-анализы [1–3, 24] не включали, чтобы не сравнивать с полученными основным методом PCR, но это не значит, что метод FISH совсем не коррелирует с RT-PCR. Последнее было специально исследовано в 2015 г. иными авторами и был сделан вывод о полной аналогии [34].

Есть также общее, повторяемое в достаточно недавних обзорах ведущих исследователей [23, 35], положение такого плана: «перестройки *RET/PTC* имеют низкую вероятность прогрессии в слабо дифференцированных и анапластических карциномах» и «перестройки *RET/PTC* возникают на ранних стадиях развития опухоли» (это уже конкретные исследования [31, 36–38]).

Заметим, что все такие положения, в том числе ссылки [23, 31, 35–38], были включены в нашу статью [1], на которую и явилось ответом представленное выше «Письмо» С.В. Яргина. Но смысл данного материала до указанного автора почему-то не дошел.

Попытаемся теперь рассмотреть, какие же, согласно С.В. Яргину, «работы с иными выводами» были все же опубликованы.

а) Вот автор до приведенной выше цитаты пишет: «Перестройки *RET* (преимущественно – *RET/PTC3*) в черноморском раке ЩЖ были ассоциированы с «повышенной агрессивностью в смысле стадии», в особенности, с последней стадией *T4* [39, 40]».

Отметим, что эти статьи [39, 40] увидели свет в 1998 и 2000 гг., т.е., по критериям С.В. Яргина, они тоже «не новы». Однако, как видим, приемлемы. Но если рассмотреть включенную в них информацию, то окажется, что эти данные даже в принципе не так уж и годятся для опровержения представленных выше пяти исследований 1995–2016 гг. [27, 30–33]. К примеру, в [40] не было определения частоты *именно RET/PTC* в карциномах, а только – частоты этой генной перестройки вкуче с иной перестройкой *NTRK1*. Что совсем иное дело, какие бы зависимости от стадии опухоли там ни были бы получены. Кроме того, авторы [40] указывают, что в их исследовании частота перестроек не была

ассоциирована со степенью дифференцировки опухолей, что, опять же, не укладывается в рассуждения С.В. Яргина по данному поводу, приводимые в письме (противоречие гипотезе в цитируемой статье никак не обсуждается).

Во второй публикации [39] частота *RET/PTC1* и *RET/PTC3* действительно растет в зависимости от стадии опухолевой прогрессии ($T_1 \rightarrow T_3 + T_4$). Но, хотя данная закономерность более выражена для *RET/PTC3*, она также видна и для *RET/PTC1*. Это несколько противоречит следующему утверждению С.В. Яргина в письме:

«*RET/PTC1* могут возникать относительно рано в процессе опухолевой прогрессии папиллярного рака ЩЖ, тогда как перестройка *RET/PTC3*, по-видимому, характерна для более позднего этапа».

Противоречие в цитированной самим автором работе [39] его утверждениям опять никак не рассматривается.

б) В том же контексте (оспаривания повышенной частоты *RET/PTC* в микрокарциномах, при высокой степени дифференцировки) в «Письме» С.В. Яргина мы видим следующее:

«В статье [31] 1998 года говорится, что *RET/PTC* не были ассоциированы с размерами опухолевого узла, распространением опухоли за пределы щитовидной железы и наличием метастазов. Однако, в более поздней публикации из того же учреждения отмечена ассоциация между высоким уровнем экспрессии *RET/PTC1* и размером опухолевого узла [41]».

Во-первых, в свете гипотезы С.В. Яргина размер опухолевого узла должен был бы иметь связь с частотой не *RET/PTC1*, а в первую очередь с *RET/PTC3*. Во-вторых – размер опухоли это все же не однозначный показатель ее стадии: в той же работе [41], в результате соответствующих исследований, был сделан вывод, что экспрессия гена *RET* и перестроек *RET/PTC* не коррелирует с папиллярным типом, наличием метастазов или *стадией опухоли*. («Expression levels of *RET* or of its rearranged forms did not correlate with the papillary carcinoma type, presence of lymph node metastasis or tumor stage» [41].)

Таким образом, можно думать о селективном цитировании С.В. Яргиним данных из одной и той же работы в плане «укладывающихся» и «не укладываемых» фактов¹⁰.

В-третьих, минимальный размер исследованных в работе [41] карцином составил 1,2–1,5 см (всего 5 случаев из 25 в группе), что, в целом, не укладывается в категорию оккультных карцином и с трудом укладывается в границы для микрокарцином (до 1,5 см) [29]. Таким образом, контекст для отрицания в «Письме» факта большей частоты *RET/PTC* в микрокарциномах и оккультных карциномах здесь мало уместен.

¹⁰ Справедливости ради следует сказать, что, возможно, С.В. Яргину был просто недоступен оригинал самой статьи. В реферате же данных об отсутствии корреляции частоты *RET/PTC* со стадией опухоли нет.

Таблица

Примеры исследований, в которых было получено превышение уровня *RET/PTC3* над *RET/PTC1* в спонтанных папиллярных карциномах ЩЖ

Источник	Когорта	Число <i>RET/PTC1</i>	Число <i>RET/PTC3</i>
Henderson Y., et al., 2009, США [75]	США	4	9
Moses W., et al., 2010, США [76]	США	32	35
Cinti R. et al., 2000, Италия, Франция [77]	Италия	1	5
Elisei R. et al., 2001, Италия, Белоруссия [78]	Италия	8	12
Basolo F. et al., 2002, Италия [79]	Италия	7	21
Guerra A. et al., 2012, 2014, Италия [80, 81]; Hershman J.M., 2014, США [82]	Не указано; судя по всему, Италия	9	19
Kitamura et al., 1999, Япония [83]	Япония	2	6
Zhu X.L. et al., 2005, 2006, Китай [84, 85]	Китай	5	9
Liu R.T., et al., 2005, Тайвань [86]	Тайвань	3	4
Wiench M. et al., 2001, Польша [87]	Польша	6	10

в) Вопрос о связи частоты *RET/PTC* с метастазами (согласно «Письму»: «Сообщалось также об ассоциации перестроек *RET/PTC* в целом с рецидивами и отдаленными метастазами [23, 27]»).

Одна работа, противоречащая этому утверждению [41], из тех, что разбирались С.В. Яргиним, нами только что рассматривалась. Другая такая же противоречащая работа [31] также рассматривалась С.В. Яргиним (причем в нужном контексте: см. в приведенной выше в подпункте «б» цитате). По какой причине автором отдается предпочтение другим единичным исследованиям, в которых получены иные данные?

3.2. Утверждение, что в случае большей продолжительности заболевания частота *RET/PTC3* выше, чем в более ранних опухолях

Имеются следующие фрагменты «Письма», которые рассмотрим попутно:

«Согласно обсуждаемой здесь гипотезе, в случаях с большей продолжительностью заболевания, частота *RET/PTC3* выше, чем в более ранних опухолях. Это могло послужить одной из причин выявленных корреляций. Нельзя также исключить подгонку данных в некоторых работах [9, 42]»

Ссылки [9, 42], где сказано про подгонку данных, представляют собой публикации самого С.В. Яргина. Ему, конечно, виднее насчет своих работ, но все же, если говорится о «подгонке» кем-то чего-то, то этично приводить конкретные доказательства. С другой стороны, в этих работах С.В. Яргина [9, 42] за 2008 и 2011 гг. вовсе нет упоминания о перестройках *RET/PTC*, ибо его первая публикация на данную тему увидела свет, судя по всему, в 2012 г. [17].

Это тот самый пример перескока мысли и нечеткости изложения, о которых говорилось выше. Очевидно, что связи между утверждением о частоте *RET/PTC3* как причине «подгонки» кем-то никакой нет и не могло быть.

Кроме того, имеется твердый, доказанный факт статистически значимого преобладания *RET/PTC* (в том числе *RET/PTC3*) в карциномах пациентов детского и юношеского возраста [1, 2, 22–25 и др.]. Нами, на всем возможном опубликованном за более чем 20 лет

материале, показана также хоть и слабая, но, вновь, значимая обратная корреляция между частотой *RET/PTC* и возрастом опухоленосителя в аналоговой шкале (т.е. не просто «дети – взрослые», а для всех возрастов) [1, 2]. С.В. Яргин, безусловно, должен был быть знаком и с этими данными (раз на нашу соответствующую работу [1] пришло его письмо), и с данными других авторов, поскольку он их работы неоднократно рассматривает в своих публикациях.

Исходя из факта более высокой частоты *RET/PTC* (причем и *RET/PTC1*, и *RET/PTC3*) в карциномах опухоленосителей более молодого возраста гипотеза С.В. Яргина не проходит просто по логике. Очевидно, что в среднем период развития опухоли у детей окажется меньше, чем у взрослых.

Цитирование далее:

«Отмечалось, что когорта черномыльских раков ЩЖ с преобладанием *RET/PTC3* среди перестроек *RET* уникальна в мировом масштабе [43]. Большинство исследователей сообщают о преобладании *RET/PTC1* в спорадическом раке ЩЖ [ссылки]. Следует уточнить, что черномыльская когорта уникальна не в глобальном масштабе, а для развитых стран, где проводилась большая часть исследований. В когорте рака ЩЖ из Индии преобладали *RET/PTC3* [44], что указывает на более позднюю диагностику. Перестройки *RET/PTC3* чаще обнаруживали в ткани рака ЩЖ у необлученных пациентов с Украины, чем у пациентов из Франции: 64,7 % против 42,9 % [45]».

В этом один из главных смыслов гипотезы С.В. Яргина, согласно которой в Белоруссии, на Украине и в России после аварии на ЧАЭС появилась масса недодиагностированных раков ЩЖ, поскольку до аварии, как в неразвитых странах, у нас никто их не диагностировал. Разумеется, в указанном рассуждении есть и здравый, и научный смыслы. Но вряд ли они имеют отношение к утверждениям о *RET/PTC3*. Поскольку все построения С.В. Яргина, приведенные в только что цитированном фрагменте, рассыпаются при столкновении с реальностью конкретных исследований частоты *RET/PTC3* в карциномах различных национальных когорт. Мы в своих синтетических

исследованиях¹¹ частоты *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных папиллярных карциномах ЩЖ могли отталкиваться только от базы имеющихся работ, от оригиналов публикаций¹². И потому, располагая оригиналами, всегда можем, вероятно, проверить любое умозрительное утверждение или гипотезу относительно молекулярной эпидемиологии *RET/PTC*.

Обнаружилось (таблица), что преобладание частоты спонтанных *RET/PTC3* над *RET/PTC1* вполне характерно и для развитых стран (если не Польши и Китая, то уж США и Италии без сомнения).

Конечно, для подавляющего числа работ по исследованию частоты *RET/PTC* в спонтанных папиллярных карциномах ЩЖ преобладал показатель именно для *RET/PTC1*, но, как видно из таблицы, и обратная картина наблюдалась неоднократно, независимо от «развитости» страны исследования. С другой стороны, мы можем привести и обратные данные, когда для такой страны, как Турция, частота *RET/PTC1* в спонтанных папиллярных карциномах вполне преобладала над частотой *RET/PTC3* (43 против 33) [59]. Судя по всему, «развитость» Турции с приводимой С.В. Яргиним Индией соизмерима, хотя это вопрос, конечно, не имеющий однозначного ответа.

Как бы там ни было, база для гипотезы С.В. Яргина здесь полностью отсутствует, если исходить из принципов научной доказательности для медико-биологических дисциплин [28].

4. Отрицание в письме факта выявления корреляции между частотой *RET/PTC* в карциномах облученных когорт и средними (медианными) дозами на ЩЖ в когорте

Основной «Отклик» подобного рода С.В. Яргина имел место в журнале «Радиационная биология. Радиоэкология» [4] в ответ на наше соответствующее исследование [3], в котором была выявлена статистически значащая дозовая зависимость указанного плана. Однако рассуждения полностью повторены и здесь, в представленном выше «Письме».

Среди когорт, которые были проанализированы нами в объединенном исследовании [3]¹³, значительный вклад внесли чернобыльские группы. Поскольку наличие в том числе для них дозовой зависимости противоречит гипотезе С.В. Яргина, то, вероятно, поэтому он в [4] и здесь, в «Письме», приводит следующий «контраргумент» общего плана:

¹¹ Мета- и pooled-анализ, а также просто объединение первичных данных отдельных исследований [1–3, 24].

¹² Создание базы источников потребовало в свое время более года [1–3, 24].

¹³ В журнале «Радиационная биология. Радиоэкология» в 2017 г. вышла (№ 2) вторая наша аналогичная статья по зависимости между частотой *RET/PTC* и дозой на ЩЖ в облученных группах людей. Исследования были выполнены уже в строгих рамках pooled-анализа и для ординальной (а не непрерывной, как ранее [3]) шкалы доз: «малые», «средние» и «большие».

«Корреляции не обязательно отражают причинно-следственную связь. Не исключено, что дозозависимый самоотбор (self-selection bias) лежал в основе некоторых зависимостей доза–эффект, выявленных в эпидемиологических исследованиях. Дозозависимый самоотбор отмечался другими исследователями [ссылки]. Представляется вероятным, что лица, информированные о своих относительно высоких дозах или проживающие на более загрязненных территориях, в среднем чаще обращались в медицинские учреждения, где им уделялось больше внимания».

По виду эти общие рассуждения кажутся правдоподобными, но они вряд ли имеют отношение к рассматриваемым С.В. Яргиним данным. Поскольку оценка доз на ЩЖ в постчернобыльский период проводилась не только по реконструкциям, но и путем прямой дозиметрии ЩЖ [60], о чем сообщалось в том числе в некоторых публикациях, включенных нами в объединенный анализ [3]. Дифференциации доз на ЩЖ в постчернобыльский период посвящены внушительные и обширные исследования авторов из Белоруссии, Украины и России [61–64]; они признаны и обобщены НКДАР [60]. И массовая реконструкция доз на ЩЖ в загрязненных регионах вовсе не была связана с «обращаемостью».

Потому приведенные выше достаточно общие рассуждения С.В. Яргина ничего ни доказать, ни опровергнуть не могут.

5. Неточности, несуразности и нелогичности в «Письме» и «Отклике»

а) Фраза:

*«Радиация индуцировала перестройки *RET* у экспериментальных животных и in vitro, однако дозы в экспериментах были значительно выше, чем полученные жителями загрязненных территорий после аварии на ЧАЭС [1]».*

Ссылка дана на наш объединенный анализ данных [1], но не на основной наш обзор по молекулярной генетике и радиобиологии перестроек *RET/PTC* [26], с которым С.В. Яргин вполне мог бы ознакомиться¹⁴ за время подготовки своих публикаций по *RET/PTC* (2012–2015 гг.) [17–19]. Не говоря уже о первоисточниках.

Действительно, в опытах *in vitro* дозы индукции *RET/PTC* в клетках ЩЖ [26] были, как правило, значительно выше зарегистрированных средних доз на ЩЖ после аварии на ЧАЭС [60–64]. Но следует заметить, что для весьма ощутимого числа резидентов детского возраста эти дозы могли достигать десятков грей (27 Гр [61], 13 Гр [62], 33 Гр [64] и другие источники). Кроме того, в двух исследованиях *in vitro* имела место индукция *RET/PTC* после облучения в дозах 4 Гр [65] и 1, 5 и 10 Гр [66]. Дозы в 1–5 Гр соизмеримы с дозами на ЩЖ для вполне реального процента детей среди многих

¹⁴ Обзор [26] в свое время был выслан нами С.В. Яргину среди прочих публикаций, в которых мы цитировали его работы.

сотен тысяч резидентов в ряде областей Белоруссии и Украины [60].

б) Интерпретация в «Отклике» [4], приведенном выше «Письме» и в других источниках [20] сути нашего исследования дозовой зависимости для частоты *RET/PTC* [3] является также примером и перескока мысли, и эклектичного смешения разных моментов.

Вот соответствующий фрагмент «Письма»:

«Авторам [3] не удалось «выявить однозначно трактуемую и статистически значимую зависимость частоты RET/PTC в карциномах щитовидной железы от уровня загрязнения регионов, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС».

И сразу после:

«После изъятия черновильских данных из общей выборки (остались данные по пострадавшим от атомных бомбардировок в Японии и по радиотерапии), величина корреляции по Пирсону между дозой и RET/PTC усилилась».

В данном фрагменте автор смешал два разных наших эпидемиологических подхода в одном обсуждении, намеренно или нет, вопрос иной¹⁵. От того, что частота черновильских *RET/PTC* не зависела от оцененного уровня радиоактивного загрязнения территорий (первый подход), совсем не следует, что те же закономерности надо было переносить и на второй подход – при оценке частоты *RET/PTC* для групп людей с известными дозами на ЩЖ.

Это сведения из двух разных подразделов нашей статьи [3]. Что здесь имеет место – намеренное сведение несводимого или же невнимательность и непонимание рассматриваемого материала, судить затруднительно.

в) Непонятное на первый взгляд утверждение:

«63 % опухолей с RET/PTC3 были выявлены в течение первых 10 лет после аварии [67]. Напротив, RET/PTC1 найдены в 81 % черновильских раках ЩЖ, диагностированных через 10 лет после аварии и позже [39]».

Здесь, помимо того, что ссылка [67] означает статью самого С.В. Яргина в журнале «Молодой ученый», сразу непонятно ни первое, ни второе положение. В принципе, в течение 10 лет после аварии на ЧАЭС (до 1996 г.) появилось очень мало работ по определению частоты *RET/PTC* в карциномах просто потому, что первые такие работы вышли только в 1995 г., за исключением краткого письма в 1994 г. (см. обзоры [22, 23, 26]). Всего же до 1996 г. нам известно лишь четыре подобных публикации [26]. (Конечно, могли изучаться генные спектры в ранее замороженных опухолях, соответствующих различным периодам, в том числе до 1994–1995 гг.)

¹⁵ К тому же получился непонятным общий смысл его фразы: как могли остаться данные по атомным бомбардировкам и радиотерапии в информационной базе по загрязненным после аварии на ЧАЭС регионам?

Априори не ясно, каким образом С.В. Яргин в журнале «Молодой ученый», высчитал некие 63 % и 81 %¹⁶ для *RET/PTC3* и *RET/PTC1* соответственно. К тому же последующая ссылка в приведенной цитате на статью Rabes H.M. et al., 2000 [39], которая увидела свет в 2000 г., нарушает упомянутый принцип С.В. Яргина насчет «не новых» работ. И здесь этот принцип оказывается оправданным, поскольку основной массив работ по черновильским *RET/PTC* имел место после 2000-го года (см. библиографию в [26], а также на графиках в [1, 2]).

Если даже приведенные выше рассуждения С.В. Яргина совпадают по общему смыслу с высказанными в не раз цитируемом им обзоре Prescott J.D. et al., 2015 [68]¹⁷, все равно в этом обзоре нет упоминания ни о процентах, ни о статье С.В. Яргина в журнале «Молодой ученый». А есть все то же обсуждение исследования Rabes H.M. et al., 2000 [39].

Наше обращение к первоисточникам Rabes H.M. et al., 2000 [39] и Rabes H.M., 2001 [69] прояснило ситуацию, откуда были взяты проценты. Во второй, обзорной работе [69], которую ни С.В. Яргин, ни цитируемые им Prescott J.D. et al., 2015 [68] не упоминали, действительно находится число в 63,2 % для частоты *RET/PTC3* применительно к массиву карцином, развившихся до 10 лет после аварии на ЧАЭС. Но 81 % для *RET/PTC1* спустя 10 лет после инцидента там нет, а есть 69,6 %. С другой стороны, в более ранней, основной публикации Rabes H.M. et al., 2000 [39] имеется гистограмма (столбики без отклонений) для частот *RET/PTC1* и *RET/PTC3* до и после 10 лет постчерновильского периода. Судя по всему, С.В. Яргин подверг некой оцифровке эти данные, ибо именно таковая дает для соответствующих столбиков чуть более 80 %¹⁸ и 60 %.

Понять, таким образом, откуда и что взято у С.В. Яргина в плане подтверждение его гипотезы в этом месте «Письма», и уяснить, насколько в данном сумбуре что-то верно, а что-то – нет, не представляется возможным без непосредственного обращения к оригиналам цитированных источников (и таких мест немало и в «Письме», и в «Отклике» в журнале «Радиационная биология. Радиоэкология» [4]).

Но главное здесь даже не в этом, а в том, что С.В. Яргин игнорирует результаты pooled-анализа хронологических изменений частоты *RET/PTC* в карциномах для различных регионов мира, выявленные нами [1, 2], хотя именно на эту нашу работу и отве-

¹⁶ Причем в тексте статьи С.В. Яргина в журнале «Молодой ученый» от 2015 г. [67] ничего подобного нет.

¹⁷ «...Chernobyl nuclear disaster revealed differential latency between radiation exposure and tumor development, with *RET/PTC3* tumors identified preferentially within 10 years of exposure and *RET/PTC1* fusions occurring primarily in tumors that developed greater than 10 years later [64]» [68].

¹⁸ То есть налицо противоречия в оценке частоты *RET/PTC1* в основном исследовании Rabes H.M. et al., 2000 [39] и в его разборе в последующем обзоре Rabes H.M., 2001 [69]. Вообще, работа [39] содержит прямые натяжки и даже подмену понятий, о чем мы говорили уже не раз [3, 24].

чает его «Письмо». Почти такая же зависимость (падение уровня *RET/PTC3* в период 10 лет после аварии на ЧАЭС; есть статистически значимый непрерывный хронологический тренд падения) вполне характерна и для карцином из объединенной когорты основных европейских стран, среди которых наименее развитой можно назвать, видимо, только Португалию. Считать же, что в Италии, Франции, Германии и т.п. имели место такие же факторы Чернобыля, как и в Белоруссии, на Украине и в России, не представляется возможным. Если для С.В. Яргина наш pooled-анализ первичных данных, взятых из всех возможных работ, не является репрезентативным, то можно привести аналогичные, но опубликованные иными авторами данные для национальных когорт Италии [70, 71] и США [72]. Все эти работы приводятся в нашем исследовании [1] на которое пришло «Письмо» С.В. Яргина. И для всех них, таким образом, информация им игнорируется.

г) В контексте отрицания значимости работ по увеличению частоты *RET/PTC* в микрокарциномах и оккультных карциномах (см. выше подпункт 3.1: «работы не новы») С.В. Яргин приводит как бы из обзора Menicali E. et al., 2012 [23] уже цитировавшуюся выше фразу: «Допускается, что в ранних работах могли иметь место ограничения технического характера».

Между тем, обращение к первоисточнику [23] демонстрирует, что эта фраза¹⁹ относится к иному контексту – к исследованиям, в которых не было выявлено связи показателя *RET/PTC* ни с чем: ни с возрастом, ни с полом, ни с размером опухоли, ни со стадией опухоли, ни с гистологическим типом и т.д. И эта фраза не имеет отношения к каким-то «ранним» работам.

Заключение

Уже отмечалось, что С.В. Яргин по основной идеологии в плане медико-биологических эффектов облучения находится, по нашему мнению, на правильной стороне и именно потому его краткие дискуссионные сообщения раз за разом печатали в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность». Но это, в большинстве своем, было уже не один год назад. Бывший главный редактор журнала С.П. Ярмоненко ушел от нас в 2011 г., находился же на диализе и, значит, был не полностью работоспособен, минимум с 2010 г. Поэтому С.П. Ярмоненко, умерший в 2011 г., в принципе не мог узнать всю широту аналитики С.В. Яргина, которая, как подробнее было сказано выше в разделе 2, на три четверти проявилась только с 2010 г.

Автор же ответа, который вы сейчас читаете, таких оправданий, как С.П. Ярмоненко, пока не имеет.

Некоторые публикации С.В. Яргина оказались полезными. Высказанные в них мысли о в значительной мере нерадиогенном характере карцином ЩЖ после аварии на ЧАЭС и приведенные обоснования в целом

являются вполне оправданными и, главное, подтверждаются эпидемиологическими и экспериментальными данными. Мы не раз цитировали эти его работы как ключевые по проблеме неполной атрибутивности детских чернобыльских карцином. Но в тех работах не шла речь о молекулярных и онкологических деталях связи *RET/PTC* с опухолевой прогрессией и т.п., какой вопрос требует достаточно глубокого знания всего большого материала по *RET/PTC*, а не только некоторых отдельных выхваченных работ.

Плодовитость автора на разные гипотезы и дискуссионные публикации по темам от мельдония и туалетов до стоматологии и *RET/PTC* (см. выше раздел 2), особенно в последние годы, очевидна. И очевидно, что вряд ли возможно на этом фоне достаточно глубоко охватить сложные молекулярно-генетические и радиационно-эпидемиологические проблемы за относительно короткий срок.

Сходную закономерность можно отметить и для некоторых иных кратких сообщений С.В. Яргина. К примеру, определенный интерес для нас представило его письмо в «Annals of Oncology» от 2016 г. по теме канцерогенеза после диагностического облучения в стоматологии [73]. Но разбирается всего одна работа такого рода из Тайваня от 2013 г. [74]; контраргументы носят весьма общий характер рассуждений про жизнь в условиях естественного радиационного фона, гормезис, адаптивный ответ, субъективные уклоны в эпидемиологии, про то, что столь малые дозы не могут индуцировать раки и т.п. Между тем, для канцерогенного риска облучения в стоматологии имеется еще целый цикл работ из Швеции и из других стран от 1994–2010 гг. (к примеру, [75–77]), причем была получена даже дозовая зависимость [77]. Эти работы, которых порядка десятка, в письме С.В. Яргина [73] на тему никак не упоминаются (видимо потому, что их не цитируют и сами тайваньские исследователи [74]). Но именно шведские авторы еще в 2005 г. в результате специально направленного исследования пришли к конкретному выводу, опровергающему первоначально высказанные мысли об атрибутивности эффекта диагностическому облучению. На основе специальных подходов было сделано заключение о превалирующем вкладе субъективного уклона запоминания (*recall bias*) для опросных работ подобного рода по диагностическим радиационными воздействиям [78]²⁰.

Таким образом, в «письме на тему» применительно к облучению в стоматологии его автор не отразил основные накопленные к настоящему моменту *специальные данные*, вкуче со сделанными уже давно *специальными выводами*, ограничившись только общими и, в *настоящее время* (как бы «новой эры в эпидемиологии малых доз» [79]), уже недостаточными, банальными и

¹⁹ «It is likely that these studies have all been impaired by the lack of a unique and validated technique to detect *RET/PTC* rearrangements» [23].

²⁰ Надо признать, что в «Письме» С.В. Яргина по облучению в стоматологии [73] упоминается возможность *recall bias*, но только из общих соображений, при перечислении возможных уклонов и нерадиационных факторов в эпидемиологии.

поверхностными соображениями. Хотя формально, в целом, и правильными.

Собственно, об этом недостаточном подходе С.В. Яргину уже намекалось мною ранее при переписке по поводу *RET/PTC*. Человеку, не занимающемуся глубоко конкретной проблемой, возможно интуитивно нащупать ее слабое место и навскидку высказать верные мысли и гипотезы. Такое бывает, особенно если он аналитик широкого профиля²¹. Однако когда дело касается конкретных деталей и сложных «технических» моментов, отрицать накопленные ранее и опубликованные прямые данные, из которых следует иное, чем думается такому человеку, не представляется оправданным. «Жонглирование» отдельными моментами из выбранных работ тут не поможет: тот, кто профессионально занимается этой проблемой, сразу увидит неполноту и/или нестыковки.

Попытки С.В. Яргина откидывать прямые данные, противоречащие его положениям по *RET/PTC*, с попутным «подтягиванием» разных косвенных (и весьма противоречивых) сведений, выводят его гипотезу из состава научных (по критерию К. Поппера), ибо делают ее заведомо нефальсифицируемой [28]. Ведь среди более чем двух сотен работ по молекулярной эпидемиологии *RET/PTC*, которые появились за последние порядка 30 лет [24, 26], при желании всегда можно найти нечто «подтверждающее», особенно если подход допускает игнорирование противоречащих прямых данных.

Хочется особо подчеркнуть, что я не утверждаю, будто гипотеза С.В. Яргина про *RET/PTC* на 100 % может быть не верна. Вполне возможно, что какая-то ее часть и имеет здравое зерно. Но сиюминутным гаданием в естественнонаучных дисциплинах добиться чего-либо невозможно. На каждом этапе следует отталкиваться от уже имеющегося массива достоверных данных, от взвешенного вывода на основе *весомости* и числа конкретных источников. И если большинство таковых противоречат выдвигаемой гипотезе, и об этом раз за разом говорится ее автору с приведением аргументов, то гипотеза должна быть отвергнута до, так сказать, «иных времен» [28].

С.В. Яргин в своих «письмах» и «откликах» не раз высказывался в том смысле, что в большом цикле наших аналитических и синтетических исследований по *RET/PTC* в папиллярных карциномах ЩЖ мы не приводим его гипотезу. Но ее суть мы обсуждали с ним задолго до его «откликов», с предоставлением ему ряда уместных ссылок и контраргументов. С.В. Яргин был ознакомлен с нашей позицией по поводу его гипотезы. Потому не имелось никакого смысла упоминать ее в своих работах. К тому же, как показали «письма» и «отклики» С.В. Яргина, разосланные, можно сказать, в

массовом порядке, принятие в них прямых контраргументов – отсутствует. Это не очень хороший признак.

Полагаю, что дальнейшие дискуссии по данному вопросу с С.В. Яргиним не представляются целесообразными, как и новые ответы на его вполне вероятные новые «письма» и «отклики» по *RET/PTC*²².

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Самойлов А.С. Частота генных перестроек *RET/PTC* в папиллярных карциномах щитовидной железы в странах мира в зависимости от времени после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (pooled-анализ) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 2. С. 5–19.
2. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Samoilov A.S. *RET/PTC* gene rearrangements frequency in papillary thyroid carcinoma worldwide depending on time after Chernobyl Nuclear Power Plant accident (pooled-analysis). Possible contribution of factors of diagnosis, 'aggressive surgery', radiation and age // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 5. С. 27–41.
3. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Зависимости доза-эффект для частоты генных перестроек *RET/PTC* в папиллярных карциномах щитовидной железы после облучения. Объединенный анализ радиационно-эпидемиологических данных // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56. № 1. С. 5–25.
4. Яргин С.В. Отклик на статью: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Зависимости доза-эффект для частоты генных перестроек *RET/PTC* в папиллярных карциномах щитовидной железы после облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56. № 5. С. 542–544.
5. Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. Неполное соответствие экспериментальных и эпидемиологических данных для частоты генной перестройки *RET/PTC* в папиллярных карциномах щитовидной железы применительно к аварии на Чернобыльской АЭС // Саратовский научно-мед. журнал. 2013. Т. 9. № 4. С. 795–801.
6. Яргин С.В. О преувеличении радиационных последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2007. Т. 52. № 1. С. 73–74.
7. Яргин С.В. О преувеличенных последствиях аварии на ЧАЭС: опухоли мочевого пузыря // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2007. Т. 52. № 4. С. 83–84.
8. Яргин С.В. Недостоверные публикации о радиационном канцерогенезе в районе Семипалатинска // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2007. Т. 52. № 5. С. 73–74.
9. Яргин С.В. Преувеличенная оценка медицинских последствий повышения радиационного фона // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2008. Т. 53. № 3. С. 17–22.
10. Яргин С.В. О завышенной оценке заболеваемости раком щитовидной железы среди лиц, подвергшихся в детском возрасте радиоактивному облучению при аварии на ЧАЭС // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2010. Т. 55. № 2. С. 65–69.
11. Яргин С.В. Лесные пожары в загрязненных зонах // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2011. Т. 56. № 3. С. 69–73.
12. Яргин С.В. К вопросу о завышенной оценке медицинских последствий аварии на ЧАЭС: причины и механизмы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2011. Т. 56. № 5. С. 74–79.
13. Яргин С.В. О радиационно-индуцированных мутациях: ответ Ю.Е. Дуброве // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2014. Т. 59. № 4. С. 73–77.

²¹ В одном из украинских исследований утверждалось о многотысякратном увеличении частоты рака мочевого пузыря после аварии на ЧАЭС. Разумеется, разбор подобных одиозных работ С.В. Яргиним [7] был весьма полезным, и мы его цитировали [15].

²² Нельзя не признать, что этот наш ответ ощутимо поднял, наверное, общее цитирование работ С.В. Яргина.

14. Котеров А.Н. По поводу статьи профессора Ю. Дуброва «Изгнание бесов из радиационной биологии» (минисателиты) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2005. Т. 50. № 4. С. 60–73.
15. 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. Т. 54. № 4. С. 5–13.
16. Jargin S.V. On the causes of insufficient restroom environmental hygiene in the former Soviet Union // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 2009. Vol. 51. № 6. P. 353.
17. Jargin S.V. On the *RET* rearrangements in Chernobyl-related thyroid cancer // J. Thyroid Res. 2012. Vol. 2012. Article ID 373879.
18. Jargin S.V. Chernobyl-related cancer and precancerous lesions: incidence increase vs. late diagnostics // Dose Response. 2014. Vol. 12. № 3. P. 404–414.
19. Jargin S.V. On the *RET/PTC3* rearrangements in Chernobyl related thyroid cancer vs. late detection // International Journal of Cancer Research and Molecular Mechanisms. Int. J. Cancer Res. Mol. Mech. 2015. Vol. 1 (4): <http://dx.doi.org/10.16966/2381-3318.117>.
20. Яргин С.В. Зависимость генных перестроек *RET/PTC* в папиллярных карциномах щитовидной железы от длительности заболеваний и опухолевой прогрессии // Матер. конф. «Актуальные проблемы радиобиологии и астробиологии. Генетические и эпигенетические эффекты ионизирующих излучений», Дубна, 9–11 ноября 2016 г. Дубна, 2016. С. 81–82.
21. Nikiforov Y.E., Rowland J.M., Bove K.E. et al. Distinct pattern of *ret* oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children // Cancer Res. 1997. Vol. 57. № 9. P. 1690–1694.
22. Romei C., Elisei R. *RET/PTC* translocations and clinico-pathological features in human papillary thyroid carcinoma // Front. Endocrinol. 2012. Vol. 3. Article 54. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356050/pdf/fendo-03-00054.pdf>; дата обращения 12.01.2015).
23. Menicali E., Moretti S., Voce P. et al. Intracellular signal transduction and modification of the tumor microenvironment induced by *RET/PTCs* in papillary thyroid carcinoma // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2012. Vol. 3. Article 67. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357465/pdf/fendo-03-00067.pdf>; дата обращения 12.01.2015).
24. Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. Объединенный (pooled) анализ частоты генных перестроек *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных папиллярных карциномах щитовидной железы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 4. С. 355–388.
25. Su X., Li Z., He C. et al. Radiation exposure, young age, and female gender are associated with high prevalence of *RET/PTC1* and *RET/PTC3* in papillary thyroid cancer: a meta-analysis // Oncotarget. 2016. Vol. 7. № 13. P. 16716–16730.
26. Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. Генные перестройки *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных опухолях щитовидной железы: молекулярная генетика, радиобиология и молекулярная эпидемиология // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 3. С. 229–249.
27. Yip L., Nikiforova M.N., Yoo J.Y. et al. Tumor genotype determines phenotype and disease-related outcomes in thyroid cancer: a study of 1510 patients // Ann. Surg. 2015. Vol. 262. № 3. P. 519–525.
28. Hofmann B., Holm S., Iversen J.-G. Philosophy of science // In: 'Research methodology in the medical and biological sciences'. Ed. by P. Laake, H.B. Benestad, B.R. Olsen. – Academic Press, Elsevier, 2007. P. 1–32.
29. Лушников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. – М: Медицина, 2003. 264 с.
30. Viglietto G., Chiappetta G., Marchinez-Tello F.J. et al. *RET-PTC* oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis // Oncogene. 1995. Vol. 11. № 6. P. 1207–1210.
31. Tallini G., Santoro M., Helie M. et al. *RET/PTC* oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes // Clin. Cancer Res. 1998. Vol. 4. № 2. P. 287–294.
32. Sugg S.L., Ezzat Sh., Rosen I.B. et al. Distinct multiple *RET/PTC* gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 11. P. 4116–4122.
33. Corvi R., Martinez-Alfaro M., Harach H.R. et al. Frequent *RET* rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization // Lab. Invest. 2001. Vol. 81. № 12. P. 1639–1645.
34. Zhang T., Lu Y., Ye Q. et al. An evaluation and recommendation of the optimal methodologies to detect *RET* gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma // Genes Chromosomes Cancer. 2015. Vol. 54. № 3. P. 168–176.
35. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer // Nat. Rev. Endocrinol. 2011. Vol. 7. № 10. P. 569–580.
36. Mayr B., Brabant G., Goretzki P. et al. *ret/PTC-1, -2, and -3* oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: implications for metastatic potential? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. № 4. P. 1306–1367.
37. Soares P., Fonseca E., Wynford-Thomas D., Sobrinho-Simoes M. Sporadic *ret*-rearranged papillary carcinoma of the thyroid: a subset of slow growing, less aggressive thyroid neoplasms? // J. Pathol. 1998. Vol. 185. № 1. P. 71–78.
38. Mochizuki K., Kondo T., Nakazawa T. et al. *RET* rearrangements and *BRAF* mutation in undifferentiated thyroid carcinomas having papillary carcinoma components // Histopathology. 2010. Vol. 57. № 3. P. 444–450.
39. Rabes H.M., Demidchik E.P., Sidorow J.D. et al. Pattern of radiation-induced *RET* and *NTRK1* rearrangements in 191 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications // Clin. Cancer Res. 2000. Vol. 6. № 3. P. 1093–1103.
40. Bongarzone I., Vigneri P., Mariani L. et al. *RET/NTRK1* rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features // Clin. Cancer Res. 1998. Vol. 4. № 1. P. 223–228.
41. Rhoden K.J., Johnson C., Brandao G. et al. Real-time quantitative RT-PCR identifies distinct *c-RET*, *RET/PTC1* and *RET/PTC3* expression patterns in papillary thyroid carcinoma // Lab. Invest. 2004. Vol. 84. № 12. P. 1557–1570.
42. Jargin S.V. Thyroid cancer after Chernobyl: obfuscated truth // Dose Response. 2011. Vol. 9. № 4. P. 471–476.
43. Nikiforov Y.E. Molecular diagnostics of thyroid tumors // Arch. Pathol. Lab. Med. 2011. Vol. 135. № 5. P. 569–577.
44. Rao P.J., Vardhini N.V., Parvathi M.V. et al. Prevalence of *RET/PTC1* and *RET/PTC3* gene rearrangements in Chennai population and its correlation with clinical parameters // Tumour Biol. 2014. Vol. 35. № 10. P. 9539–9548.
45. Di Cristofaro J., Vasko V., Savchenko V. et al. *ret/PTC1* and *ret/PTC3* in thyroid tumors from Chernobyl liquidators: comparison with sporadic tumors from Ukrainian and French patients // Endocr. Relat. Cancer. 2005. Vol. 12. № 1. P. 173–183.
46. Henderson Y.C., Shellenberger T.D., Williams M.D. et al. High rate of *BRAF* and *RET/PTC* dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. № 2. P. 485–491.
47. Moses W., Weng J., Khanafshar E. et al. Multiple genetic alterations in papillary thyroid cancer are associated with younger age at presentation // Surg. Res. 2010. Vol. 160. № 2. P. 179–183.
48. Cinti R., Yin L., Ilc K. et al. *RET* rearrangements in papillary thyroid carcinomas and adenomas detected by interphase FISH // Cytogenet. Cell Genet. 2000. Vol. 88. № 1–2. P. 56–61.

49. Elisei R., Romei C., Vorontsova T. et al. *RET/PTC* rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 7. P. 3211–3216.
50. Basolo F., Giannini R., Monaco C. et al. Potent mitogenicity of the *RET/PTC3* oncogene correlates with its prevalence in tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma // *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 160. № 1. P. 247–254.
51. Guerra A., Marotta V., Di Stasi V. et al. Simultaneous occurrence of *BRAF* mutation and *RET/PTC* rearrangement is frequent in papillary thyroid carcinoma // *Endocrine Abstracts.* 2012. Vol. 29. P1787.
52. Guerra A., Zeppa P., Bifulco M., Vitale M. Concomitant *BRAF(V600E)* Mutation and *RET/PTC* rearrangement is a frequent occurrence in papillary thyroid carcinoma // *Thyroid.* 2014. Vol. 24. № 2. P. 254–259.
53. Hershman J.M. Concomitant *BRAF* Mutation and *RET/PTC* rearrangement occur in 19 % of papillary thyroid cancers // *Clinical Thyroidology.* 2014. Vol. 26. № 4. P. 109–110.
54. Kitamura Y., Minobe K., Nakata T. et al. *RET/PTC3* is the most frequent form of gene rearrangement in papillary thyroid carcinomas in Japan // *J. Hum. Genet.* 1999. 44. № 2. P. 96–102.
55. Zhu X.L., Zhou X.Y., Zhu X.Z. *BRAFV599E* mutation and *RET/PTC* rearrangements in papillary thyroid carcinoma // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2005. Vol. 34. № 5. P. 270–274.
56. Zhu Z., Ciampi R., Nikiforova M.N. et al. Prevalence of *RET/PTC* rearrangements in thyroid papillary carcinomas: effects of the detection methods and genetic heterogeneity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 9. P. 3603–3610.
57. Liu R.-T., Chou F.-F., Wang C.-H. et al. Low prevalence of *RET* rearrangements (*RET/PTC1*, *RET/PTC2*, *RET/PTC3*, and *ELKS-RET*) in sporadic papillary thyroid carcinomas in Taiwan Chinese // *Thyroid.* 2005. Vol. 15. № 4. P. 326–335.
58. Wiench M., Wloch J., Oczko M. et al. Rearrangement of the *RET* gene in papillary thyroid carcinoma // *Wiad. Lek.* 2001. Vol. 54. Suppl 1. P. 64–71.
59. Erdogan M., Berdeli A., Karadeniz M. et al. The prevalence of *RET/PTC* mutations in papillary thyroid cancers in Turkish population and its relation between tumor histopathology and prognostic factors // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2008. Vol. 116. № 4. P. 225–230.
60. 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.
61. Likhtarov I., Kovgan L., Vavilov S. et al. Post-Chernobyl thyroid cancers in Ukraine. Report 1: estimation of thyroid doses // *Radiat. Res.* 2005. Vol. 163. № 2. P. 125–136.
62. Likhtarov I., Thomas G., Kovgan L. et al. Reconstruction of individual thyroid doses to the Ukrainian subjects enrolled in the Chernobyl Tissue Bank // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2013. Vol. 156. № 4. P. 407–423.
63. Jacob P., Bogdanova T., Buglova E. et al. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident // *Radiat. Res.* 2006. Vol. 165. № 1. P. 1–8.
64. Drozdovitch V., Minenko V., Khrouch V. et al. Thyroid dose estimates for a cohort of Belarusian children exposed to radiation from the Chernobyl accident // *Radiat. Res.* 2013. Vol. 179. № 5. P. 597–609.
65. Finn S.P., Smyth P., O'regan E. et al. Array comparative genomic hybridisation analysis of gamma-irradiated human thyrocytes // *Virchows Arch.* 2004. Vol. 445. № 4. P. 396–404.
66. Caudill C.M., Zhu Z., Ciampi R. et al. Dose-dependent generation of *RET/PTC* in human thyroid cells after *in vitro* exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 4. P. 364–369.
67. Яргин С.В. К вопросу о преувеличении последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Молодой ученый. 2015. № 3. С. 351–358.
68. Prescott J.D., Zeiger M.A. The *RET* oncogene in papillary thyroid carcinoma // *Cancer.* 2015. Vol. 121. № 13. P. 2137–2146.
69. Rabes H. Gene Rearrangements in Radiation-Induced Thyroid Carcinogenesis // *Med Pediatr Oncol.* 2001. Vol. 36. № 5. P. 574–582.
70. Romei C., Fugazzola L., Puxeddu E. et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 9. P. E1758–E1765.
71. Agate L., Lorusso L., Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors // *J. Endocrinol. Invest.* 2012. Vol. 35. № 6. P. 3–9.
72. Jung C.K., Little M.P., Lubin J.H. et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of *BRAF* mutations and a sharp increase in *RAS* mutations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. № 2. P. E276–E285.
73. Jargin S.V. On the tumor risk from dental diagnostic X-ray exposure // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27. № 6. P. 1177.
74. Lin M.C., Lee C.F., Lin C.L. et al. Dental diagnostic X-ray exposure and risk of benign and malignant brain tumors // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. № 6. P. 1675–1679.
75. Hallquist A., Hardell L., Degerman A. et al. Medical diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk for thyroid cancer: a case-control study // *Eur. J. Cancer Prev.* 1994. Vol. 3. № 3. P. 259–267.
76. Hallquist A., Nasman A. Medical diagnostic X-ray radiation—an evaluation from medical records and dentist cards in a case-control study of thyroid cancer in the northern medical region of Sweden // *Eur. J. Cancer Prev.* 2001. Vol. 10. № 2. P. 147–152.
77. Memon A., Godward S., Williams D. et al. Dental x-rays and the risk of thyroid cancer: a case-control study // *Acta Oncol.* 2010. Vol. 49. № 4. P. 447–453.
78. Hallquist A., Jansson P. Self-reported diagnostic X-ray investigation and data from medical records in case-control studies on thyroid cancer: evidence of recall bias? // *Eur. J. Cancer Prev.* 2005. Vol. 14. № 3. P. 271–276.
79. Kitahara C.M., Linet M.S., Rajaraman P. et al. A New Era of Low-Dose Radiation Epidemiology // *Curr. Environ. Health Rep.* 2015. Vol. 2. № 3. P. 236–249.

To the Letter to the Editor of S.V. Jargin
«On RET/PTC Rearrangements in Thyroid Carcinoma after the Chernobyl Accident»
A.N. Koterov

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: govorilga@inbox.ru

A.N. Koterov – Head of Lab., Dr. Sci. Biol.

Key words: *RET/PTC gene rearrangements, papillary thyroid carcinoma, overestimation of the consequences of the Chernobyl accident*

REFERENCES

1. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Samojlov A.S. Chastota gennyh perestroek RET/PTC v papillyarnyh karcinomah shchitovidnoj zhelezy v stranah mira v zavisimosti ot vremeni posle avarii na Chernobyl'skoj atomnoj ehlektrostantsii (pooled-analiz) // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2016. T. 61. № 2. P. 5–19.
2. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Samoilov A.S. RET/PTC gene rearrangements frequency in papillary thyroid carcinoma worldwide depending on time after Chernobyl Nuclear Power Plant accident (pooled-analysis). Possible contribution of factors of diagnosis, 'aggressive surgery', radiation and age // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2016. T. 61. № 5. P. 27–41.
3. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Zavisimosti doza–ehffekt dlya chastoty gennyh perestroek RET/PTC v papillyarnyh karcinomah shchitovidnoj zhelezy posle oblucheniya. Ob»edinennyj analiz radiacionno-ehpidemiologicheskikh dannyh // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2016. T. 56. № 1. P. 5–25.
4. Jargin S.V. Otklik na stat'yu: Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Zavisimosti doza–ehffekt dlya chastoty gennyh perestroek RET/PTC v papillyarnyh karcinomah shchitovidnoj zhelezy posle oblucheniya // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2016. T. 56. № 5. P. 542–544.
5. Ushenkova L.N., Koterov A.N., Biryukov A.P. Nepolnoe sootvetstvie ehksperimental'nyh i ehpidemiologicheskikh dannyh dlya chastoty gennoj perestrojki RET/PTC v papillyarnyh karcinomah shchitovidnoj zhelezy primenitel'no k avarii na Chernobyl'skoj AEHS // Saratovskij nauchno-med. zhurnal. 2013. T. 9. № 4. P. 795–801.
6. Jargin S.V. O preuvelichenii radiacionnyh posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AEHS // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2007. T. 52. № 1. P. 73–74.
7. Jargin S.V. O preuvelichennyh posledstviyah avarii na CHAEHS: opuholi mochevogo puzrya // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2007. T. 52. № 4. P. 83–84.
8. Jargin S.V. Nedostovernye publikacii o radiacionnom kancerogeneze v rajone Semipalatinska // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2007. T. 52. № 5. P. 73–74.
9. Jargin S.V. Preuvelichennaya ocenka medicinskih posledstvij povysheniya radiacionnogo fona // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2008. T. 53. № 3. P. 17–22.
10. Jargin S.V. O zavyshejnoj ocenke zaboлеваemosti rakom shchitovidnoj zhelezy sredi lic, podvergshihsy v detskom vozraste radioaktivnomu oblucheniyu pri avarii na CHAEHS // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2010. T. 55. № 2. P. 65–69.
11. Jargin S.V. Lesnye pozhary v zagryaznennyh zonah // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2011. T. 56. № 3. P. 69–73.
12. Jargin S.V. K voprosu o zavyshejnoj ocenke medicinskih posledstvij avarii na CHAEHS: prichiny i mekhanizmy // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2011. T. 56. № 5. P. 74–79.
13. Jargin S.V. O radiacionno-inducirovannyh mutacijah: otvet Yu.E. Dubrove // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2014. T. 59. № 4. P. 73–77.
14. Koterov A.N. Po povodu stat'i professora Yu. Dubrova «Izgnanie besov iz radiacionnoj biologii» (minisatellity) // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2005. T. 50. № 4. P. 60–73.
15. Koterov A.N. Radiacionno-inducirovannaya nestabil'nost' genoma pri dejstvii malyh doz radiacii v nauchnyh publikacijah i v dokumentah mezhdunarodnyh organizacij poslednih let // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2009. T. 54. № 4. P. 5–13.
- Pp. 16–19 see P. 63
20. Jargin S.V. Zavisimost' gennyh perestroek RET/PTC v papillyarnyh karcinomah shchitovidnoj zhelezy ot dlitel'nosti zabolevaniy i opuholevoj progressii // Mater. konf. «Aktual'nye problemy radiobiologii i astrobiologii. Geneticheskie i ehpiogeneticheskie ehffekty ioniziruyushchih izluchenij», Dubna, 9–11 noyabrya 2016 g. Dubna, 2016. P. 81–82.
- Pp. 21–23 see P. 63
24. Ushenkova L.N., Koterov A.N., Biryukov A.P. Ob»edinennyj (pooled) analiz chastoty gennyh perestroek RET/PTC v spontannyh i radiogennyh papillyarnyh karcinomah shchitovidnoj zhelezy // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2015. T. 55. № 4. P. 355–388.
- Pp. 25 see P. 63
26. Ushenkova L.N., Koterov A.N., Biryukov A.P. Gennye perestrojki RET/PTC v spontannyh i radiogennyh opuholyah shchitovidnoj zhelezy: molekulyarnaya genetika, radiobiologiya i molekulyarnaya ehpidemiologiya // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2015. T. 55. № 3. P. 229–249.
- Pp. 27–66 see P. 63–64
67. Jargin S.V. K voprosu o preuvelichenii posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AEHS // Molodoj uchenyj. 2015. № 3. P. 351–358.
- Pp. 68–79 see P. 64

Л.М. Рождественский
ОСТРЫЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ
РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЯХ: РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЕ, РАДИАЦИОННО-МЕДИЦИНСКОЕ
И ОРГАНИЗАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕР ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ПРИ АВАРИИ
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

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

Л.М. Рождественский – зав. лаб., д.б.н., профессор

Реферат

Цель – обсуждение на примере Чернобыльской аварии роли различных структур по обеспечению радиационной безопасности в ослаблении радиационного поражения человеческих контингентов, вовлекаемых в аварию.

Организация противоаварийных мер складывается на базе трех основных компонентов. Во-первых, это предшествующие радиобиологические разработки радиопротекторов и мер ограждения щитовидной железы от поражения радиоактивным йодом. Во-вторых, разработанные и апробированные ранее на практике способы быстрого выявления, доставки в клинику и лечения тяжело облученных лиц. В-третьих, наличие структур местных органов управления и здравоохранения для практической реализации необходимых мероприятий по ослаблению радиационного поражения профессиональных работников и населения.

Высокой оценки заслуживает высококвалифицированное оказание медицинской помощи 28 свидетелям Чернобыльской аварии, получившим крайне тяжелые (IV степень) сочетанные радиационные повреждения (тотальное гамма-облучение и бета-облучение кожи). Основные неудачи касаются неприменения радиопротектора препарата «Б» у 28 пострадавших на аварии и некачественного, с ошибками, выполнения мер по снижению инкорпорации радиоактивного йода в щитовидной железе, особенно у детей, что было связано с неготовностью к глобальной аварии структур гражданской обороны и местных медицинских служб.

Анализируется сегодняшнее состояние дел в областях, имеющих отношение к обеспечению противолучевых мероприятий при радиационных инцидентах и авариях.

Ключевые слова: радиационная авария, острая лучевая болезнь, сочетанные радиационные поражения, лечение острых радиационных поражений, радиопротектор, йодная профилактика, организация мероприятий, регламентирующее руководство, авария на Чернобыльской АЭС

Поступила: 26.02.2016. Принята к публикации: 20.02.2017

К моменту Чернобыльской аварии радиобиологами были разработаны и доведены практически до уровня лекарственных препаратов два радиопротектора – α -адреномиметик препарат «Б» и серосодержащий алкиламин цистамин. Оба препарата имели таблетированную форму. Готовность препарата «Б», разработанного совместными усилиями Институты – биофизики (ИБФ), химико-фармацевтического (ВНИХФИ) и авиационной и космической медицины (ИАиКМ) – была выше, т.к. была отработана его эффективная доза в испытаниях на добровольцах. Также была разработана йодная профилактика для ослабления поражения щитовидной железы при радиационных авариях [1]. Радиобиологи вместе с радиационными медиками имели достаточно точное представление о поражающей эффективности различных режимов радиационного воздействия применительно к человеку, что служило основой для установления предельно допустимых дозовых нагрузок на профессионалов атомных производств и на население, на решение вопросов эвакуации населения из радиационно-опасных районов, но этот аспект аварии в данной статье рассматриваться не будет. Радиационные медики клинического отдела ИБФ имели свой опыт помощи лицам, пострадавшим в различных радиационных инцидентах в СССР, а также владели информацией о клинических проявлениях у пострадавших от атомных бомбардировок в Японии.

Хуже обстояло дело с нормативными документами, регламентировавшими организацию мероприятий при возникновении радиационной аварии. Были разработаны: Инструкция по лечению радиационных поражений – 1978 г., Инструкция по проведению йодной профилактики – 1967 г., дополненная Временной инструкцией по экстренной профилактике поражений радиоактивным йодом, правда, утвержденной

только 7.05.1986 [2, 3]. Однако организация различных мероприятий не была четко расписана. В принципе, она была возложена на структуры гражданской обороны, медсанчасти при АЭС и местные органы здравоохранения.

Приведенный краткий анализ показывает, что в основном необходимые предпосылки для снижения радиационного поражения участников аварии и населения были. Как же они были реализованы в действительности?

В аварию на Чернобыльской АЭС были вовлечены разные группы лиц. Наиболее пострадавшей была группа из 28 человек обслуживающего персонала и пожарных, обеспечивших необходимые при аварийной ситуации работы и тушение пожара. Все они получили за короткий срок большие дозы γ - и β -излучения, приведшие к развитию ОЛБ, осложненной у большей части пострадавших радиационными ожогами кожи (группа 1). Группу 2 составили ликвидаторы последствий Чернобыльской аварии (далее – ликвидаторы), которую принято подразделять на подгруппы 1986–87 гг. прибытия (с дозами подлежавшего контролю облучения преимущественно до 250 Гр) и 1988–90 гг. въезда в зону (с контролировавшимися дозами преимущественно до 100 Гр). Эта группа исчисляется десятками тысяч лиц и находится под наблюдением в рамках Российского государственного медико-дозиметрического регистра (РГМДР). Наконец, 3 группа – это население наиболее загрязненных территорий, находящихся под постоянным жестким контролем, и лица, отселенные из 30-километровой зоны вокруг ЧАЭС и из ряда особо загрязненных районов.

Из 28 тяжело пораженных (IV степень) пациентов группы 1 с дозами облучения от 4,4 до 13,7 Гр, были спасены от гибели 4 человека [4, 5]. Это неплохой ре-

зультат, если иметь в виду, что дозы облучения выше 3,5 Гр в отсутствии медицинской помощи считались абсолютно смертельными [6]. Доля спасенных от радиационной гибели лиц могла бы быть выше, если бы не осложненность тотального гамма-облучения β -радиационными ожогами кожи у большинства членов этой группы (сочетанные радиационные поражения). Таких было 18 человек, и ни одного из них не удалось спасти.

Указанный результат был получен в результате квалифицированной работы сотрудников клинического отдела ИБФ. Постоянная аварийная бригада была собрана к 6 ч утра, т.е. через 4 ч после начала аварии, и в 16 ч доставлена в г. Припять, по мнению А.К. Гуськовой, – с задержкой на 8 ч из-за затянувшегося решения вышестоящих инстанций [7, 8]. Наиболее тяжелые пациенты были отобраны к 23 ч 26.04 (2-й эшелон был сформирован к 9 ч 27.04) и направлены в клинику ИБФ, где они получили всю доступную на тот период медицинскую помощь (стерильные условия содержания, деконтаминация кишечника, системные антибиотики, трансфузии клеток крови, прежде всего, тромбоцитов, гемосорбция и даже организованные с помощью американских специалистов (Р. Гейл) трансплантация аллогенного костного мозга 16 пострадавшим и курс цитокиновой терапии, ГМ-КСФ, двум пациентам) [4, 9].

И все же возникает вопрос, все ли было сделано для того, чтобы избежать гибели 24 человек, противостоявших самой ранней фазе аварии, были ли допущены какие-то просчеты и ошибки на этой и последующих этапах аварии. Частично ответы на эти вопросы можно найти в ряде публикаций [7, 8, 10, 11]. При том уровне радиации, который возник в очаге взрыва и пожара, только частая замена работавших на ликвидации пожара могла предотвратить получение фатальных доз. Очевидно, что имевшегося в наличии персонала специализированной пожарной части СПЧ-2 при Чернобыльской АЭС было недостаточно для такой ротации работавших в очаге людей, а оперативной переброски дополнительных пожарных расчетов организовано не было.

Существовавшие к тому времени документы, регламентирующие организацию и оказание медицинской помощи при радиационных авариях, были ориентированы, преимущественно, на диагностику лучевых поражений и их лечение в специализированном учреждении [2, 12]. Вопрос об использовании радиопротекторов, собственно для профилактической (превентивной) и наиболее действенной защиты от радиации в этих документах вообще не рассматривался, видимо по причине принципиальной невозможности их применения при отсутствии неожиданного, внезапного радиационного воздействия. Ситуация же, возникшая в Чернобыле, а именно необходимость входа в зону с высоким уровнем радиации, оказалась вне поля зрения. Могло быть и настороженное отношение к радиопротекторам – опасение возможных осложнений, связанных, например, с влиянием индралина на сердечно-сосудистую деятельность. Сюда же, по-видимому, надо добавить недостаточную обученность

нижнего медицинского звена. В одной из публикаций указывалось, что персонал станции скорой помощи в Чернобыле не проводил даже себе йодную профилактику и не воспользовался никакими препаратами из индивидуальных противорадиационных аптек [7].

В сложившейся в Чернобыле ситуации риск получения пожарными и персоналом АЭС в первые часы доз облучения, несовместимых с жизнью, обязывал лиц, ответственных за организацию медицинской помощи, назначить препарат «Б» пожарным, вплоть до применения на основе *compassionate use*, т.е. мало апробированного препарата (такие решения известны из мировой практики, и, в частности, были приняты А.Е. Барановым в отношении применения ГМ-КСФ, предоставленного Р. Гейлом, для лечения двух чернобыльских пациентов с дозами облучения 8,7 Гр и 10,2 Гр, или применения тромбопоэтина у одного пациента при аварии в Токай-Мура [8]). Решение о применении препарата «Б» мог бы, вероятно, принять специалист по противолучевым препаратам, владеющий информацией и убежденный в своей правоте, но такого не оказалось в нужное время в нужном месте.

На вопрос корреспондента В. Губарева, почему не был применен препарат «Б» во время Чернобыльской аварии, что также удивило знавшего об этом препарате Р. Гейла, дававшая интервью А.К. Гуськова сказала, что у нее нет ответа [8]. В статье Г.Д. Селидовкина, возглавлявшего аварийную бригаду ИБФ, ничего не говорится о применении радиопротекторов на этой стадии аварии, хотя подчеркивается, что средства раннего патогенетического лечения ОЛБ на этой стадии не применялись. Не могли в процессе сбора анамнеза пройти мимо факта применения радиопротекторов и лечившие чернобыльцев врачи клиники ИБФ, но ничего подобного отмечено не было [13].

Однако по вопросу применения радиопротекторов во время Чернобыльской аварии существует и другая точка зрения. В одной из работ к 25-летней годовщине Чернобыльской аварии была предпринята попытка представить дело таким образом, что «в ходе ликвидации последствий аварии на ЧАЭС применялись такие радиопротекторы как цистамин и препарат Б» [14]. На проверку же оказалось, что информация об указанном применении сводится к упоминанию об использовании препарата «Б» у неуказанного числа вертолетчиков, к тому же с неотслеженными последствиями.

Что же касается указанного в этой же статье применения у ликвидаторов в последующем таких веществ как естественные метаболиты, предшественники нуклеиновых кислот, витамины и другие биологически активные вещества, то к реальной и могущей быть подтвержденной фармакологической защите организма от поражающего действия радиации такие мероприятия никакого отношения не имеют. Дело в том, что ликвидаторы последствий аварии имели ограничение по получению суммарной поглощенной дозы величиной 0,25 Гр, и обнаружить при таком уровне доз эффекты поражения, а следовательно и защиты, практически невозможно, разве что путем огромных выборок цитогенетических показателей, но о таких исследованиях никакой информации предоставлено не было.

Таким образом, приходится признать, что на первой, быстротечной, стадии тушения пожара в Чернобыльской аварии была утеряна возможность как минимум проверить, а как максимум реализовать наиболее эффективный способ снижения человеческих потерь при радиационной аварии путем использования радиопротектора. Какой разительный контраст с медицинским обеспечением стадии лечения пострадавших лиц! Медики ведь рисковали, когда впервые применяли гемосорбцию при лечении своих пациентов, но особенно, когда пошли на применение трансплантации аллогенного костного мозга. Последняя себя действительно не оправдала из-за возникновения тканевой несовместимости, но ее апробация в реальных условиях тяжелого радиационного поражения позволила вынести обоснованный вердикт этому виду терапии в его тогдашнем состоянии и наметить пути преодоления выявившейся преграды. Этой возможности развития было лишено радиопротекторное обеспечение радиационной аварии.

Вместо поиска путей преодоления токсичности радиопротекторов первого поколения экспериментальная радиобиология после Чернобыльской аварии занялась тиражированием исследований на мелких лабораторных животных все новых и новых веществ без каких-либо попыток продвижения их в практическую медицину в качестве препаратов двойного назначения. Самой очевидной областью применения радиопротекторов в широкой медицинской практике, конечно, должна была стать лучевая терапия опухолей (защита окружающих опухоль здоровых тканей). Однако этого не произошло. Радиопротекторы (а это, преимущественно, вещества из классов серосодержащих алкиламинов и биогенных аминов) не нашли своей ниши в лучевой терапии опухолей. В этой ситуации остается либо переключиться на поиски эффективных противолучевых средств в других классах химических соединений (это уже и происходит, имея ввиду успешное продвижение иммуномодуляторов эндогенной или экзогенной природы) или узаконить применение радиопротекторов с выраженными побочными эффектами в особых случаях радиационного поражения человека, наподобие имевших место в острый период Чернобыльской аварии.

Боязнь применения радиопротекторов в условиях неминуемо тяжелого радиационного поражения лиц, выполнявших свой профессиональный долг, оказалась не единственным проявлением плохой организации обеспечения радиационной безопасности в условиях радиационной аварии. В Чернобыле радиоактивные вещества, выброшенные из поврежденного реактора в атмосферу, разносились воздушными потоками и выпадали на землю. Важную роль среди них играл йод-131, селективно поражающий щитовидную железу. Он мог попадать в организм не только ингаляционным путем, но и через пищевую цепочку трава-корова-молоко, что представляло особую опасность для детей. Мероприятия по защите щитовидной железы от радиоактивного йода были детально разработаны и освещены во множестве публикаций, в том числе в инструкции [15]. Тем не менее, йодная профилактика в

широком смысле стала еще одним и, может быть, даже более обидным (в силу своей очевидности и легкости осуществления), проявлением неготовности низовых структур гражданской обороны и медицинских служб к реализации мероприятий радиационной безопасности в условиях аварии. То, что должно было стать триумфом радиобиологии, обернулось ее поражением.

Прежде всего, из-за несвоевременной информации или из-за недоверия к ней местного населения, или из-за несвоевременного подвоза чистых продуктов не удалось ограничить поступление по пищевой цепочке с молоком йода-137 в организм, особенно у детей [15]. А прием стабильного йода, по свидетельству разных публикаций, или был проведен неграмотно, с опозданием, с неправильной дозировкой, или вообще не проводился [7, 15]. Высказано мнение, что в ряде поселков Калужской области население самостоятельно принимало йод в дозах, намного превышающих рекомендованные, вследствие чего мог развиваться тиреоидит и в дальнейшем рак [16]. Все это в значительной мере недоработка низовых служб гражданской обороны и органов здравоохранения. Но часть вины ложится и на вышестоящие организации, которые не смогли заблаговременно наладить в низовых службах обучение и, главное, тренировку практических навыков оказания соответствующей медицинской помощи. В результате, в отличие от других радиочувствительных органов и тканей, именно щитовидная железа получила достаточно большие дозы облучения (выше 250 мГр примерно у 23 % из 97 тыс. обследованных детей и подростков четырех наиболее загрязненных областей России) [17]. Это привело к четко зарегистрированному повышению заболеваемости раком щитовидной железы, особенно у детей.

Анализ Чернобыльской аварии во всех ее аспектах, конечно, не мог остаться без последствий, прежде всего в сфере организационных решений. Уже в середине 1989 г. создается Государственная комиссия Совмина СССР по чрезвычайным ситуациям, из которой впоследствии (1994 г.) вырастет Министерство РФ по чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. В 1999 г. на базе ИБФ и Клинической больницы № 6 был образован Аварийный медицинский и радиационно-дозиметрический центр ФУ «Медбиоэкстрем» для «комплексного решения вопросов информационного, научно-методического и практического обеспечения готовности медико-санитарных частей». Неготовность структур гражданской обороны и медсанчастей к осуществлению необходимых мероприятий в условиях Чернобыльской аварии не прошла незамеченной.

Чернобыль дал мощный импульс совершенствованию документов, регламентирующих деятельность различных служб быстрого реагирования при радиационной аварии. В 2005 г. вышло «Руководство по организации санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при радиационных авариях», в котором была преодолена некоторая узость подхода к освещению данной проблемы только с позиций клиницистов в прежних регламентирующих документах. Помимо того, что в Руководстве были чет-

ко расписаны все виды медицинской помощи и ответственные за их выполнение формирования доврачебного и врачебного уровня, впервые были определены условия применения радиопротекторов и средств экстренной противолучевой терапии [18].

В 2015 г. было опубликовано аналогичное Практическое руководство по использованию медицинских средств при чрезвычайных ситуациях, в котором, правда, было уделено несколько завышенное внимание истории и теории противолучевой защиты [19]. Несмотря на обилие перечисленных противолучевых средств (многие из которых представляют лишь исторический интерес) в части практических рекомендаций авторы ограничились фактически препаратом «Б» и рибоксином и лишь скупом упомянули об экстренной противолучевой терапии.

Менее предсказуемо развивались события в области совершенствования радиобиологического и радиационно-медицинского обеспечения возможных радиационных инцидентов. Самую высокую оценку мировой научной общественности получила деятельность клиники ИБФ по лечению тяжело облученных при аварии лиц, что не помогло, впрочем, решению вопросов оснащения и развития клиники как центра радиационной медицины [8]. В 90-х годах безусловным прорывом в области противолучевой защиты человека оказалось появление нового противолучевого средства из класса цитокинов, препарата беталейкин, созданного в ГосНИИ особо чистых биопрепаратов (С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев) и обладающего как профилактическим, так и лечебным действием. ИБФ принимал активное участие в разработке беталейкина как средства экстренной противолучевой терапии для человека [20].

Однако затем совершенствование перспективных и разработка новых противолучевых средств после объединения ИБФ и Клинической больницы № 6 в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна затормозилось по причине незавершенности реконструкций зданий Центра и разразившегося экономического кризиса. В создавшихся условиях ФМБЦ им. А.И. Бурназяна начинает терять лидерские позиции в разработке противолучевых средств. Планируемое в ФМБЦ участие в разработке новых противолучевых препаратов флагеллина (совместно с ГосНИИ ОЧБ) и 5-андростендиола (совместно с НПП «Фармзащита») становится проблематичным, особенно в связи с затягиванием возобновления опытов на собаках.

Снижение внимания к радиобиологическим исследованиям, в том числе в области изыскания новых противолучевых средств, может объясняться и такой точкой зрения, что Чернобыля больше не будет, а Фукусимой можно пренебречь. Но это – если забыть о множестве нерешенных задач, среди которых и проблема применения радиопротекторов у человека, и отсутствие препаратов, ослабляющих отдаленные последствия лучевого воздействия, притом в умеренных дозах, и неразработанность подходов к лечению комбинированных и сочетанных радиационных поражений, и почти нетронутая проблема обеспечения радиационной безопасности космических полетов.

В России в настоящее время ни одно из возможных противолучевых средств не проходит клинических испытаний, лишь три препарата находятся на стадии экспериментальных исследований и могут рассматриваться как перспективные. В то же время, в США ведется активная разработка аналогичных средств (на контроле US FDA находится около трех десятков препаратов: из них семь имеют статус проходящих клинические испытания, два – разрешение на медицинское применение в критической ситуации, еще четыре – статус, наиболее интенсивно исследуемых [21]).

Все вышесказанное свидетельствует о том, что не все уроки Чернобыля были усвоены достаточно хорошо. Некоторая бездеятельность в вопросах обеспечения радиационной безопасности в ее многочисленных аспектах должна быть устранена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильин Л.А., Архангельская Г.В., Константинов Ю.О., Лихтарев И.А. Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности. – М.: Атомиздат. 1972. 270 с.
2. Инструкция по диагностике, медицинской сортировке и лечению острых радиационных поражений. Министерство здравоохранения СССР. Министерство обороны СССР. – М. 1978. 47 с.
3. Временная инструкция по экстренной профилактике поражений радиоактивным йодом. Сборник нормативных документов по организации медицинской помощи при радиационных авариях. – М. 1986. С.147–148.
4. Баранов А.Е., Гуськова А.К., Протасова Т. Г. Опыт лечения пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС и непосредственные исходы заболевания // Мед. радиол. 1991. Т. 36. № 3. С. 29–32.
5. Baranov A.E. Allogeneic bone marrow transplantation after severe, uniform total-body irradiation... // In: Advances in the Treatment of Radiation Injuries. Eds.: T.MacVittie, J.Weiss, D.Browne. – Pergamon. 1996. P. 281–293.
6. Барабанова А.В., Баранов А.Е., Гуськова А.К. и соавт. Острые эффекты облучения человека. – М.: ЦНИИатоминформ. 1986. 79 с.
7. Селидовкин Г.Д. Оказание медицинской помощи в ранней фазе развития аварии на Чернобыльской АЭС. Просчеты и ошибки // Медицина катастроф. Спец. выпуск. 1996. С. 5–12.
8. Гуськова А.К. Лучевое поражение. Интервью с В. Губаревым. Еженедельник «Трибуна». 18.04.2006.
9. Баранов А.Е., Рождественский Л.М. Аналитический обзор схем лечения острой лучевой болезни, используемых в эксперименте и клинике // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 3. С. 287–302.
10. Ильин Л.А., Крючков В.П., Осанов Д.П., Павлов Д.А. Уровни облучения участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии в 1986–1987 гг. и верификация дозиметрических данных // Радиационная биология. Радиоэкология. 1995. Т. 35. № 6. С. 803–828.
11. Википедия. Авария на Чернобыльской АЭС.
12. Руководство по организации медицинской помощи при радиационных авариях. Гуськова А.К., Барабанова А.В., Друтман Р.Д., Моисеев А.А. Министерство здравоохранения СССР. – М. 1986. 109 с.
13. Галстян И.А. Состояние здоровья пострадавших в отдаленные сроки после перенесенной острой лучевой болезни. Автореф. Дисс. Док. мед. наук. – М. 2011. 44 с.
14. Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Зацепин В.В. Медицинская защита при радиационных авариях: некоторые итоги и уроки Чернобыльской катастрофы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 1. С. 70–75.
15. Поверенный А.М., Рябухин Ю.С., Цыб А.Ф. Вероятные причины заболеваний щитовидной железы у пострадавших в результате Чернобыльской аварии // Радиационная биология. Радиоэкология. 1994. Т. 34. № 1. С. 8–15.

16. Поверенный А.М., Шинкаркина А.П., Виноградова Ю.Е. и соавт. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. № 4. С. 632–640.
17. Проблема рака щитовидной железы в России после аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков, период наблюдения 1991–2008 гг. // В сб.: «Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет». – М.: ГЕОС. 2015. С. 352–371.
18. Организация санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при радиационных авариях. Руководство. – М.: ФГУ ВЦМК «Защита» Росздрав. 2005. 524 с.
19. Гребенюк А.Н., Легеца В.И., Гладких В.Д. и соавт. Практическое руководство по использованию медицинских средств

- противорадиационной защиты при чрезвычайных ситуациях и обеспечение ими аварийных медико-санитарных формирований и региональных аварийных центров. Федеральное медико-биологическое агентство. – М., 2015. 304 с.
20. Рождественский Л.М., Кончаловский М.В., Баранов А.Е. и соавт. Возможность применения препарата Беталейкин (интерлейкин-1β) для экстренной терапевтической помощи при остром аварийном облучении человека.
21. Singh V.K., Newman V.L., Romain P.L. et al. Radiation countermeasure agents: an update (2011–2014) // Expert Opin. Ther. Patents. 2014. Vol. 24. № 11. P. 1229–1255.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2017. Vol. 62. № 2

Discussion

DOI 10.12737/article_58f0b957407525.06774674

Critical Issues Providing Radiation Safety at Radiation Accidents: Radiobiological, Medical Radiation and Organizational Providing Countermeasures against the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant

L.M. Rozhdestvensky

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

L.M. Rozhdestvensky – Head of Lab, Dr. Sci. Biol., Professor

Abstract

The goal of this article is to evaluate retrospectively to what extent were realized possibilities to decrease radiation injuries for different persons involved in the Chernobyl accident.

These possibilities were based on 3 blocks – radiobiological investigations (where radioprotectors' preparation B and cystamine as drugs and iodine prophylaxis against thyroid radiation damage were developed), medical radiation experience in the acute radiation disease treatment and organization in reduction of radiation damages by means of civil defense patterns and local health authorities.

High quality treatment of 28 persons with very severe injuries (total-body gamma-irradiation and skin beta-irradiation) is commended. The main failures were non-use of preparation B at 28 accident liquidators and insufficient decrease of radioiodine incorporation in the thyroid gland. It is connected with unpreparedness of civil defense patterns and local health authorities to a global accident.

The current state in fields of radiation safety in case of radiation accidents and incidents is analyzed.

Key words: radiation accident, acute radiation disease, combined radiation damage, acute radiation disease treatment, radioprotector, iodine prophylaxis, organization of events, regulatory guideline, accident at the Chernobyl NPP

REFERENCES

1. Il'in L.A., Arhangel'skaya G.V., Konstantinov Yu.O., Lihtarev I.A. Radioaktivnyj jod v probleme radiacionnoj bezopasnosti. – М.: Atomizdat. 1972. 270 s.
2. Instrukciya po diagnostike, medicinskoj sortirovke i lecheniyu ostryh radiacionnyh porazhenij. Ministerstvo zdravoohraneniya SSSR. Ministerstvo oborony SSSR. – М. 1978. 47 s.
3. Vremennaya instrukciya po ehkstretnoj profilaktike porazhenij radioaktivnym jodom. Sbornik normativnyh dokumentov po organizacii medicinskoj pomoshchi pri radiacionnyh aviariyah. – М. 1986. S.147–148.
4. Baranov A.E., Gus'kova A.K., Protasova T.G. Opyt lecheniya postradavshih pri aviarii na Chernobyl'skoj AEHS i neposredstvennye iskhody zabollevaniya // Med. radiol. 1991. T. 36. № 3. P. 29–32.
5. Baranov A.E. Allogeneic bone marrow transplantation after severe, uniform total-body irradiation... // In: Advances in the Treatment of Radiation Injuries. Eds.: T.MacVittie, J.Weiss, D.Browne. – Pergamon. 1996. P. 281–293.
6. Barabanova A.V., Baranov A.E., Gus'kova A.K. i soavt. Ostrye ehffekty oblucheniya cheloveka. – М.: CNIIatominform. 1986. 79 s.
7. Selidovkin G.D. Okazanie medicinskoj pomoshchi v rannej faze razvitiya aviarii na Chernobyl'skoj AEHS. Proshchety i oshibki // Medicina katastrof. Spec. vypusk. 1996. S. 5–12.
8. Gus'kova A.K. Luchevoe porazhenie. Interv'yu s V. Gubarevym. Ezhenedel'nik «Tribuna». 18.04.2006.
9. Baranov A.E., Rozhdestvenskij L.M. Analiticheskij obzor skhem lecheniya ostroj luchevoj bolezni, ispol'zuemyh v ehksperimente i klinike // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2008. T. 48. № 3. P. 287–302.
10. Il'in L.A., Kryuchkov V.P., Osanov D.P., Pavlov D.A. Urovni oblucheniya uchastnikov likvidacii posledstvij Chernobyl'skoj aviarii v 1986–1987 gg. i verifikaciya dozimetricheskikh dannyh // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 1995. T. 35. № 6. P. 803–828.
11. Vikipediya. Aviariya na Chernobyl'skoj AEHS.
12. Rukovodstvo po organizacii medicinskoj pomoshchi pri radiacionnyh aviariyah. Gus'kova A.K., Barabanova A.V., Drutman R.D., Moiseev A.A. Ministerstvo zdravoohraneniya SSSR. – М. 1986. 109 s.
13. Galstyan I.A. Sostoyanie zdorov'ya postradavshih v otdalennye sroki posle perenesennoj ostroj luchevoj bolezni. Avtoref. Diss. Dok. med. nauk. – М. 2011. 44 s.
14. Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Zacepin V.V. Medicinskaya zashchita pri radiacionnyh aviariyah: nekotorye itogi i uroki Chernobyl'skoj katastrofy // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2011. T. 51. № 1. P. 70–75.
15. Poverennyj A.M., Ryabuhin Yu.S., Cyb A.F. Veroyatnye prichiny zabollevanij shchitovidnoj zhelezy u postradavshih v rezul'tate Chernobyl'skoj aviarii // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 1994. T. 34. № 1. P. 8–15.
16. Poverennyj A.M., Shinkarkina A.P., Vinogradova Yu.E. i soavt. // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 1996. T. 36. № 4. P. 632–640.
17. Problema raka shchitovidnoj zhelezy v Rossii posle aviarii na Chernobyl'skoj AEHS: ocenka radiacionnyh riskov, period nablyudeniya 1991–2008 gg. // V sb.: «Medicinskie radiologicheskie posledstviya Chernobylya: prognoz i fakticheskie dannye spustya 30 let». – М.: GEOS. 2015. P. 352–371.
18. Organizaciya sanitarno-gigienicheskikh i lechebno-profilakticheskikh meropriyatij pri radiacionnyh aviariyah. Rukovodstvo. – М.: FGU VCMK «Zashchita» Roszdrava. 2005. 524 s.
19. Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Gladkih V.D. i soavt. Prakticheskoe rukovodstvo po ispol'zovaniyu medicinskih sredstv protivoradiacionnoj zashchity pri chrezvychajnyh situacijah i obespechenie imi aviarnykh mediko-sanitarnykh formirovanij i regional'nyh aviarnykh centrov. Federal'noe mediko-biologicheskoe agentstvo. – М. 2015. 304 s.
20. Rozhdestvenskij L.M., Konchalovskij M.V., Baranov A.E. i soavt. Vozmozhnost' primeneniya preparata Betalejkin (interlejkyn-1β) dlya ehkstretnoj terapevticheskoy pomoshchi pri ostrom aviarnom obluchenii cheloveka.
21. Singh V.K., Newman V.L., Romain P.L. et al. Radiation countermeasure agents: an update (2011–2014) // Expert Opin. Ther. Patents. 2014. Vol. 24. № 11. P. 1229–1255.

DOI 10.12737/article_58f0b957500454.54839072

**Э.Р. Мусаев, С.И. Ткачев, Д.В. Кузьмичев, А.В. Польшовский, А.О. Расулов, В.Ф. Царюк,
Н.А. Кочура, Е.А. Сушенцов, Ю.Э. Сураева**

**СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВА РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ
С ИНВАЗИЕЙ В КРЕСТЕЦ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)**

Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина Минздрава РФ, Москва. E-mail: polynovskiy@gmail.com

Э.Р. Мусаев – д.м.н., зав. отд. вертебральной онкологии; С.И. Ткачев – д.м.н., профессор, вед.н.с.;

Д.В. Кузьмичев – к.м.н., с.н.с.; А.В. Польшовский – к.м.н., н.с.; А.О. Расулов – д.м.н., зав. отделением онкопроктологии;

В.Ф. Царюк – д.м.н., в.н.с.; Н.А. Кочура – врач отд. анестезиологии; Е.А. Сушенцов – к.м.н., с.н.с.; Ю.Э. Сураева – аспирант

Реферат

Цель: Рецидивы рака прямой кишки, расположенные в пресакральной области и имеющие инвазию в костные структуры, являются наиболее сложными в диагностике и лечении. Целью нашего наблюдения является демонстрация современных возможностей предоперационной химиолучевой терапии, а также выполнение высокотехнологичного хирургического вмешательства в лечении пациента с рецидивом рака прямой кишки с инвазией в крестец в условиях многопрофильной клиники.

Материал и методы: Описан успешный случай лечения пациента с рецидивом рака прямой кишки с инвазией в крестец на уровне позвонка S1, ранее оперированного в другом учреждении без предварительного неoadъювантного лечения. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина больному с целью достижения максимального опухолевого регресса проведена предоперационная химиолучевая терапия с СОД 40 Гр на фоне приема капецитабина в дозировке 3500 мг/сутки. Через 8 нед после окончания комбинированного лечения проведено контрольное обследование, по данным которого отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли. Учитывая наличие рецидивной опухоли с прорастанием в крестец, отсутствие отдаленных метастазов и выраженной сопутствующей патологии, пациенту выполнено высокотехнологичное оперативное вмешательство в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с высокой (уровень S1) резекцией крестца и пластикой промежностной раны ректо-абдоминальным лоскутом. По данным патоморфологического исследования послеоперационного материала, в рецидивной опухоли достигнут лечебный патоморфоз II степени. На момент публикации статьи пациент спустя 43 мес с момента операции находится без признаков прогрессирования и рецидива заболевания, вернулся к полноценной социальной жизни без двигательных ограничений.

Заключение: Описанный клинический пример демонстрирует необходимость проведения предоперационной химиолучевой терапии у пациентов с рецидивом рака прямой кишки, ранее не получавшим неoadъювантного лечения. Выполнение резекций крестца (включая высокое пересечение на уровне S1 позвонка) с удалением рецидивной опухоли значительно повышает продолжительность и общее качество жизни пациентов, а при достижении R0 резекции можно рассчитывать на долгосрочный благоприятный прогноз. Данный тип операций сопряжен с высоким числом интра- и послеоперационных осложнений, в связи чем такие вмешательства необходимо выполнять в условиях высокоспециализированных центров мультидисциплинарной бригадой хирургов с использованием современных возможностей анестезиологического и реанимационного обеспечения.

Ключевые слова: рецидив, рак прямой кишки, инвазия в крестец, резекция крестца, лучевая терапия, предоперационная химиолучевая терапия

Поступила: 18.01.2017. Принята к публикации: 20.02.2017

Введение

В 2014 г. в России было выявлено 566970 новых случаев злокачественных новообразований, из которых 27781 – это заболевшие раком прямой кишки (в 2012 г. этот показатель составил 26295). Смертность от данного заболевания составила 16253 человек [1].

Несмотря на активное развитие хирургии рака прямой кишки, модернизацию лучевых методов воздействия, а также успехи лекарственной терапии в лечении пациентов колоректальным раком, проблема местных рецидивов и отдаленного метастазирования остается актуальной. Одним из наиболее сложных разделов современной онкологии является лечение рецидивов рака прямой кишки, что связано с трудностями их ранней диагностики, низкой чувствительностью к химиолучевому воздействию и, нередко, отсутствием возможности выполнения R0 резекции [2–4]. Тем не менее, сочетание возможностей неoadъювантного лечения с агрессивной хирургической тактикой может привести к успеху в лечении местного рецидива опухоли [5, 6]. При этом наиболее сложными являются опухоли, локализующиеся в заднем или латеральном компартментах, поскольку они вовлекают костные и сосудисто-нервные структуры таза.

Данное клиническое наблюдение описывает успешный случай лечения пациента с рецидивом рака прямой кишки с инвазией в крестец на уровне S1 позвонка, без отдаленных метастазов.

Клинический пример

В РОНЦ им. Н.Н.Блохина обратился пациент Е. 55 лет. Из анамнеза: считает себя больным с 2009 г., когда отметил появление неустойчивого стула и крови в кале. При обследовании по месту жительства диагностирована опухоль прямой кишки, по поводу чего 18.06.09 выполнена чрезбрюшная резекция прямой кишки с формированием аппаратного анастомоза. По данным гистологического заключения стадия опухолевого процесса интерпретирована как $T_3N_0M_0$. Пациент выписан под наблюдение районного онколога. В июне 2011 г. пациент отметил появление периодических (один раз в месяц) болей в области копчика. При обследовании по месту жительства данных за прогрессирование заболевания не выявлено. Однако в связи с усилением и учащением болей весной 2012 г. пациент вновь был обследован по месту жительства, где установлен диагноз простатита, по поводу чего долгое время получал симптоматическое лечение. В ноябре 2012 г. в связи с отсутствием положительной динамики от проводимого лечения больному выполнена КТ малого таза – диагностирован внекишечный рецидив.

Пациент обратился в РОНЦ, где при пункционной трепанбиопсии опухоли, расположенной в пресакральном пространстве, получены клетки аденокарциномы, после чего он был госпитализирован в хирургическое проктологическое отделение №3 для дополнительного обследования и решения вопроса о тактике лечения.

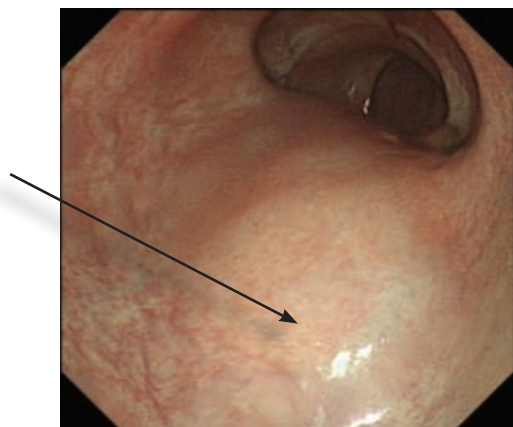


Рис. 1. Видеоколоноскопия. Пролабирование слизистой прямой кишки внекишечной рецидивной опухолью (указано стрелкой)

При первичном осмотре предъявлял жалобы на парестезии в левой нижней конечности, боли и чувство онемения в области крестца, требующие постоянного приема ненаркотических анальгетиков. На основании проведенного комплексного обследования на высоте 4–5 см по задней полуокружности прямой кишки определялся неподвижный, плотно связанный с крестцом внекишечный рецидив плотной консистенции. Слизистая прямой кишки над опухолью не изменена (рис. 1).

По данным УЗИ и МРТ (включая DWI режим) органов малого таза: пресакрально на уровне S2–4 позвонков определялось объемное солидное образование, размерами 85×65×85 мм, имеющее гетерогенный МРТ-сигнал. Прямая кишка отнесена кпереди и вправо, на отдельных участках распластана по передней поверхности опухоли, нельзя исключить начальное врастание в стенку прямой кишки. Верхний полюс опухоли близко прилежит к телу S1 позвонка, инфильтрирует тела позвонков S2–4 с выходом в сакральный канал, а также грушевидные мышцы с обеих сторон.

Верхние ягодичные сосуды тесно прилежат к левой поверхности опухоли, нельзя также исключить инфильтрацию отдельных пучков седалищного нерва слева (рис. 2, 3).

Больной обсужден на мультидисциплинарной комиссии с участием онкопроктологов, хирургов отдела общей онкологии, радиолога и химиотерапевта. Учитывая местно-распространенный характер рецидивной опухоли, отсутствие предоперационного облучения в анамнезе, решено на первом этапе провести пролонгированную химиолучевую терапию с использованием гипертермии.

С 25.01.2013 по 15.02.2013 пациенту проведен курс предоперационной термохимиолучевой терапии на область малого таза и зон регионарного метастазирования РОД 4 Гр до СОД 40 Гр, на фоне четырех сеансов локальной гипертермии («Синхротерм»), на фоне приема капецитабина 3500 мг/сутки с СД 73,5 Гр. Ближе к концу проводимого лечения у пациента полностью купировался болевой синдром, уменьшилось чувство онемения в крестце и левой нижней конечности. Осложнений в процессе терапии не наблюдалось. По окончании курса для реализации эффекта лечения пациент выписан из стационара на 8 нед.

При контрольном обследовании через 2 мес после проведенной химиолучевой терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли. По данным МРТ: рецидивная опухоль расположена пресакрально, размерами 73×58×80 мм, врастает в тела S2–4 позвонков с распространением в сакральный канал. Граница между рецидивной опухолью и грушевидными мышцами на отдельных участках не определяется. Признаков вовлечения седалищных нервов не выявлено. Внутренние подвздошные сосуды слева тесно прилежат к латеральной поверхности узла. Признаков врастания рецидива в прямую кишку не отмечено, что подтверждено также данными колоноскопии. Признаков обструкции мочеточников не вы-



Рис. 2. МРТ органов малого таза, сагиттальный срез. Рецидивная опухоль с инвазией в крестцовые позвонки S2–4

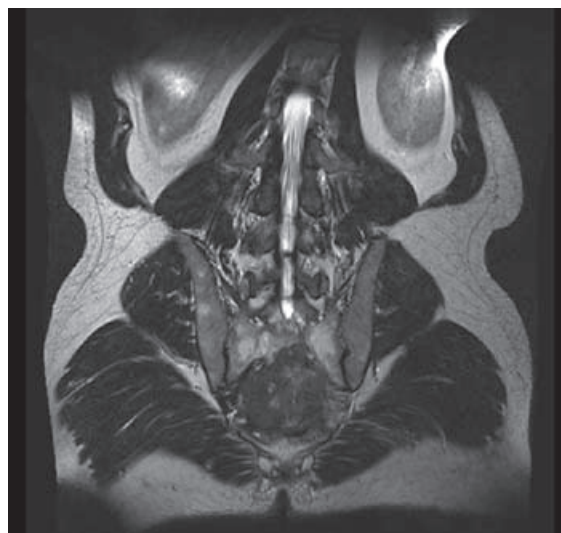


Рис. 3. МРТ органов малого таза, фронтальный срез. Рецидивная опухоль, инфильтрирует грушевидные мышцы



Рис. 4. МРТ органов малого таза, сагиттальный срез, состояние после комбинированного лечения. Рецидивная опухоль с инвазией в крестцовые позвонки S2–4. Отмечается уменьшение размеров опухоли, деструкция крестцовых позвонков

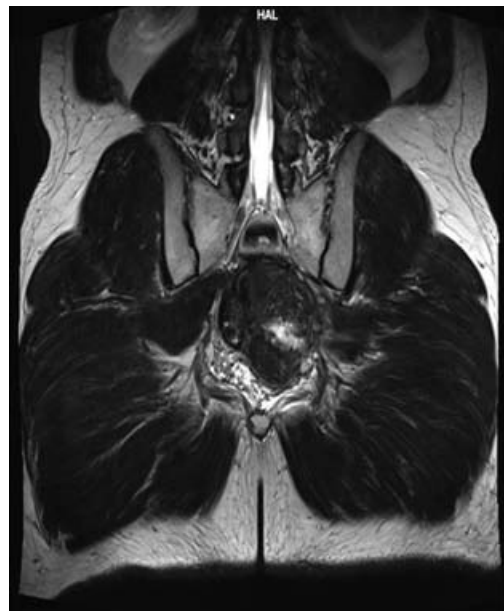


Рис. 5. МРТ органов малого таза, фронтальный срез, состояние после комбинированного лечения. Рецидивная опухоль, инфильтрирует грушевидные мышцы

явлено. Лимфатические узлы паракишечной клетчатки и таза не визуализируются (рис. 4, 5). Отдаленных метастазов не выявлено.

Больной повторно обсужден на консилиуме с участием специалистов отделения проктологии и общей онкологии. Принимая во внимание наличие рецидивной опухоли прямой кишки с прорастанием в крестец и деструкцией S2–4, у пациента без выраженной сопутствующей патологии и отсутствием отдаленных метастазов решено выполнить хирургическое вмешательство в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с резекцией крестца на уровне S1–2 и пластикой промежностной раны ректо-абдоминальным лоскутом.

Этапы операции:

Оперативное вмешательство производилось из двух доступов двумя этапами.

На первом этапе выполнена лапаротомия с иссечением старого послеоперационного рубца. При ревизии в брюшной полости выпота нет, отдаленных метастазов не выявлено. Опухоль через тазовую брюшину не пальпируется. После вскрытия тазовой брюшины визуализирована плотная, неподвижная, вколоченная в крестец опухоль. Пересечена и лигирована нижнебрюшечная артерия и вена. Прямая кишка мобилизована до верхнего полюса опухоли уровню S1 позвонка спереди и с боков. Проксимальный конец сигмовидной кишки пересечен аппаратом УО-60 и выведен через дополнительный разрез в левой подвздошной области в виде забрюшинной сигмостомы. Выделены и пересечены внутренние подвздошные артерия и вена (рис. 6). Выделены и взяты на держалки корешки L5 нервов справа и слева (рис. 7). Выполнена разметка

продольного ректо-абдоминального лоскута справа. Произведен разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки и фасции. Прямая мышца живота отсечена от реберной дуги. Вскрыто собственное влагалище мышцы, кожно-мышечно-фасциальный лоскут выделен на всем протяжении, визуализированы нижние эпигастральные сосуды (рис. 9).

Выполнена транспозиция лоскута в область переднего отдела крестца через окно в брюшине.

Начат второй этап операции. Пациент повернут на живот. Выполнен продольный разрез кожи с уровня L4 с окаймлением ануса (рис. 10). Ягодичные лоскуты отсепарованы в стороны. Скелетирован остистый отросток L5 и задняя пластина крестца (рис. 11). Выделен и перевязан дуральный мешок. Выполнена ламинэктомия S1–S2, конский хвост перевязан атравматичной нитью и пересечен. Пересечены крестцово-бугорные, крестцово-остистые связки, грушевидные мышцы. При помощи долота выполнена резекция крестца на уровне S1 позвонка (рис. 12). Со стороны промежности мобилизована прямая кишка до нижнего полюса опухоли, леваторы пересечены и перевязаны на зажимах. Препарат тупым и острым способом удален единым блоком (рис. 13). В ложе удаленного крестца выведен ректо-абдоминальный лоскут. Лоскут фиксирован, выполнен контроль кровоснабжения лоскута (рис. 14). Послойный шов раны с оставлением двух силиконовых дренажей в ложе удаленного крестца. Вид макропрепарата на рис. 15–17.

Гистологическое заключение послеоперационного материала:

Макропрепарат – фрагмент прямой кишки с кожей перианальной области единым блоком с прилежащей сигмовидной кишкой общей длиной до 25 см, с

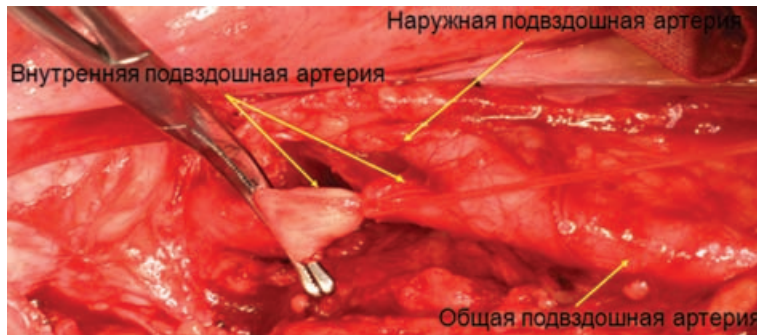


Рис. 6. Перевязка внутренних подвздошных сосудов. Вид сверху



Рис. 7. Выделение корешков L5 нервов. Вид сверху

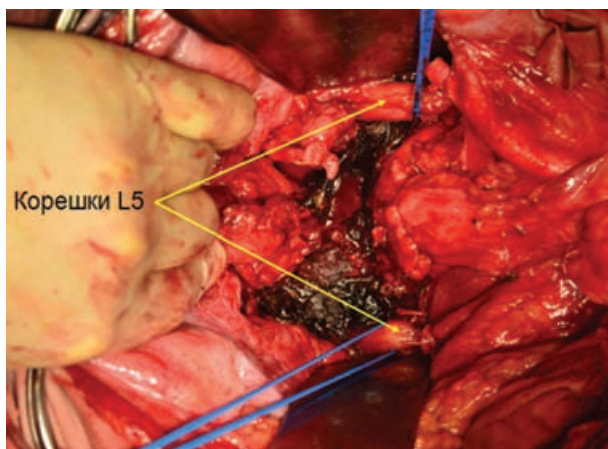


Рис. 8. Выделенные и взяты на держалки корешки L5 нервов. Вид сверху

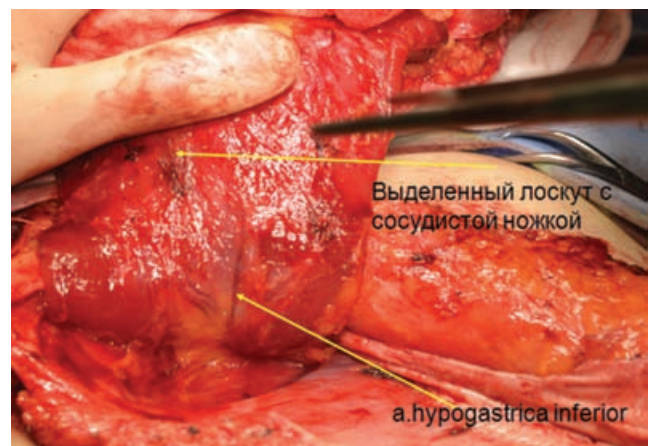


Рис. 9. Полностью выделенный ректо-абдоминальный лоскут с сосудистой ножкой



Рис. 10. Выполнение заднего доступа

прилежащими мягкими тканями и фрагментом кости 10×7×3 см. В слизистой оболочке толстой кишки – зона анастомоза с рубцовой деформацией 1,5×1 см, в проекции которой между стенкой кишки и резецированной костью – опухолевый узел с четкими границами 8×5×4,5 см, плотной консистенции, на разрезе серова-

тый, с охряно-желтыми и темно-красными очажками, с сероватыми прослойками.

Микропрепарат – в слизистой оболочке толстой кишки зона эрозии, в стенке толстой кишки – рубцовая фиброзная ткань, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с формированием ксантогранулем с очажками некроза, комплексами кишечной аденокарциномы с дистрофическими изменениями опухолевых клеток, также с очажками некроза. Картина соответствует лечебному патоморфозу II степени аденокарциномы. Опухоль врастает в прилежащую костную ткань с выраженной десмопластической реакцией стромы, без признаков сосудистой инвазии.

Течение послеоперационного периода осложнилось развитием острого тромбоза глубоких вен голени

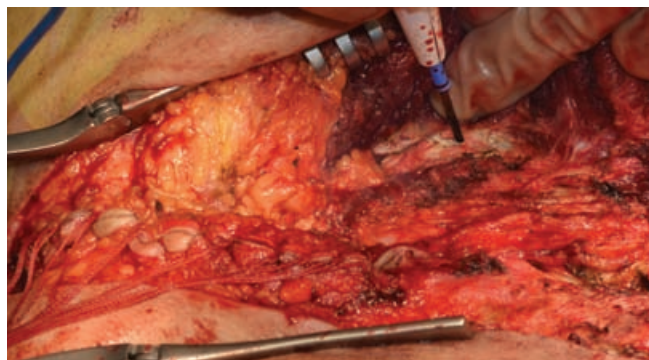


Рис. 11. Выделение крестца. Вид сверху

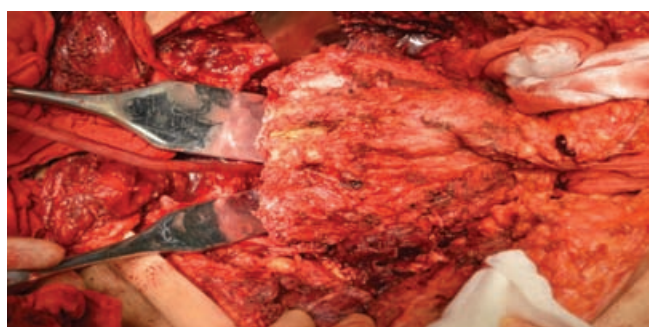


Рис. 12. Резекция крестца на уровне S1



Рис. 13. Заключительный этап мобилизации рецидивной опухоли единым блоком с прямой кишки и крестцом



Рис. 14. Окончательный вид послеоперационной раны с перемещенным ректо-абдоминальным лоскутом



Рис. 15. Удаленный макропрепарат – прямая кишка с рецидивной опухолью и крестцом единым блоком

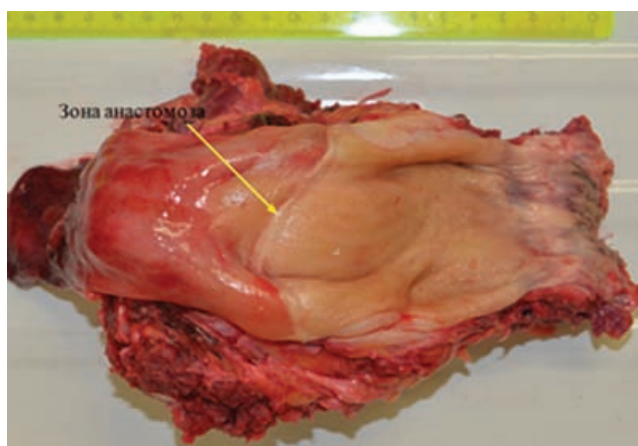


Рис. 16. Удаленный макропрепарат. Вскрыта прямая кишка, стрелкой показана зона аппаратного анастомоза



Рис. 17. Сагиттальный распил препарата после его фиксации в формалине



Рис. 18. Фотографии пациента спустя 10 мес после операции

с обеих сторон до уровня подколенной вены, без флотирующего компонента и атонией мочевого пузыря. На фоне проводимой антикоагулянтной и симптоматической терапии при контрольном УЗИ исследовании вен нижних конечностей отмечена положительная динамика в виде реканализации тромботических масс до 70 %. Учитывая наличие остаточной мочи, несмотря на проводимую электростимуляцию мочевого пузыря решено было оставить мочевого катетер сроком на 1,5–2 месяца. Спустя указанный срок мочевого катетер был удален, функция мочеиспускания полностью восстановилась.

Пациент вернулся к активной рабочей деятельности – руководитель на заводе, самостоятельно управляет автомобилем, поддерживает физическую активность (рис. 18)



Рис. 19. МРТ органов малого таза, сагиттальный срез. Состояние после хирургического лечения

Каждые три месяца пациент проходит плановое контрольное обследование, включающее в себя оценку уровня опухолевых маркеров (РЭА и СА 19.9), МРТ органов малого таза, а также КТ органов грудной и брюшной полостей. На рис. 19–20 представлены снимки спустя 30 мес после операции. При МРТ: в области послеоперационного рубца без признаков узловых образований или зон сигнала средней интенсивности (характерного для опухолевой ткани). Пресакральная фасция, тело S1 позвонка без признаков деструкции и дополнительных образований. Тазовые и паховые лимфатические узлы не увеличены. При КТ органов грудной и брюшной полостей данных за прогрессирование не получено.

Обсуждение

Классификации рецидивов, предлагаемые различными авторами, включают в себя наличие или отсутствие клинических проявлений болезни, локализацию рецидивной опухоли как по отношению к стенкам таза, так и к анастомозу, типы фиксации и другие факторы [7–12]. Одними из наиболее сложных в диагностике и лечении являются рецидивы, расположенные в пресакральной области с инвазией в костные структуры таза. По сообщениям различных авторов, частота развития пресакральных рецидивов колеблется от 16 до 47 % от всех рецидивов рака прямой кишки [13–18].

На сегодняшний день в мире нет единых подходов к лечению рецидивов рака прямой кишки. Согласно европейским (ESMO) и американским (NCCN) рекомендациям, если лучевая терапия не проводилась на этапе первичного лечения, то пациенты с рецидивом рака прямой кишки должны получать предоперационную лучевую терапию в дозе 45–50 Гр на фоне химиотерапии. У ранее облученных пациентов необходимо



Рис. 20. МРТ органов малого таза, фронтальный срез. Состояние после хирургического лечения

рассматривать возможность проведения дополнительной лучевой терапии с учетом уже полученной дозы (дистанционной или интраоперационной) [19–21].

Поскольку наш пациент не получал предоперационной химиолучевой терапии ранее, ему была проведена химиолучевая терапия в дозе СОД 40 Гр на фоне капецитабина и гипертермии, обычно используемая в РОНЦ в лечении больных местно-распространенным раком прямой кишки. Высокая резистентность рецидивной аденогенной опухоли малого таза не позволяет рассчитывать на резорбцию новообразования, несмотря на использование высоких доз ЛТ в сочетании с радиосенсибилизирующими модификаторами. Появление шансов на выздоровление возможно лишь при хирургическом удалении рецидива. При этом оперативное вмешательство должно быть выполнено в радикальном объеме R0, что может давать перспективу длительного выздоровления [5, 6].

Однако рядом авторов показано, что даже паллиативные хирургические вмешательства по поводу рецидивных опухолей прямой кишки увеличивают качество и продолжительность жизни [22]. Возможности хирургического лечения пациентов, у которых диагностирован рецидив с инвазией в крестец, существенно ограничены, что связано с необходимостью выполнения высокотравматичного оперативного вмешательства с резекцией крестца и возможно лишь в условиях многопрофильного специализированного учреждения с необходимой анестезиологической и реанимационной поддержкой.

Данный тип оперативных вмешательств ассоциирован с большим числом интра- и послеоперационных осложнений, наиболее серьезными из которых являются профузные кровотечения и нарушение функции тазовых органов. Xiaodong T. и соавт. выделили факторы, влияющие на уровень кровопотери при операциях, связанных с резекцией крестца [23]. К факторам прогноза повышенного уровня кровопотери авторы отнесли расположение опухоли выше уровня S2–S3 позвонков, объем опухоли более 200 см³ и особенности в кровоснабжении опухоли. В литературе опубликованы и другие сообщения о массивных кровопотерях – от 7 до 80 л [24, 25].

Todd L.T. Jr. и соавт. представили данные о нарушении функции кишечника и мочевого пузыря у 53 пациентов, перенесших резекции крестца [26]. У всех больных, перенесших двустороннее пересечение S2–S5 нервных корешков, были нарушены функции мочеиспускания и дефекации. У больных, которым нервные корешки были пересечены на уровне S3–S5, нормальная функция кишечника и мочевого пузыря была сохранена в 40 % и 25 % наблюдений соответственно. У больных, перенесших двустороннее S4–S5 резекции с сохранением S3 нервных корешков, нормальная функция кишечника и мочевого пузыря была сохранена в 100 % и 69 % наблюдений соответственно. У пациентов, у которых при резекции крестца был сохранен, по крайней мере, один S3 нервный корешок – нормальная функция кишечника и мочевого пузыря была сохранена в 67 % и 60 % наблюдений соответственно. Эти

результаты показывают, что сохранение по меньшей мере одного S3 корешка сохраняет функции кишечника и мочевого пузыря у большинства больных [27, 28].

Важным моментом в выборе объема оперативного вмешательства является определение уровня поражения крестцовых позвонков. По данным Harji D.P., расположение рецидивной опухоли выше уровня S2 считается противопоказанием к выполнению оперативного вмешательства [2]. Вместе с тем, резекция крестца даже при поражении позвонков на уровне S1 позволяет добиться медианы выживаемости более 30 мес [29]. В представленном клиническом наблюдении уровень инвазии в крестец находился на уровне S1 позвонка, что, по нашим представлениям, не является противопоказанием к выполнению радикального оперативного вмешательства.

Таким образом, выполнение данного типа операций значительно улучшает общее качество жизни пациентов, а при достижении R0 резекции можно рассчитывать на долгосрочный благоприятный прогноз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2014 г.
2. Harji D.P. et al. Surgery for recurrent rectal cancer: higher and wider? // *Colorectal Dis.* 2013. 15. № 2. P. 139–145.
3. Zhao J. et al. Patterns and prognosis of locally recurrent rectal cancer following multidisciplinary treatment // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18. № 47. P. 7015–7020.
4. Hartley J.E. et al. Resection of locally recurrent colorectal cancer in the presence of distant metastases: can it be justified? // *Ann. Surg. Oncol.* 2003. Vol. 10. № 3. P. 227–233.
5. Bhangu A. et al. Comparison of long-term survival outcome of operative vs nonoperative management of recurrent rectal cancer // *Colorectal Dis.* 2013. Vol. 15. № 2. P. 156–163.
6. Pacelli F., Tortorelli A.P., Rosa F. et al. Locally recurrent rectal cancer: prognostic factors and long-term outcomes of multimodal therapy // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17. № 1. P. 152–162.
7. Suzuki K. et al. Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer // *Dis. Colon. Rectum.* 1996. Vol. 39. № 7. P. 730–736.
8. Yamada K., Ishizawa T., Niwa K. et al. Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer // *Brit. J. Surg.* 2001. Vol. 88. № 7. P. 988–993.
9. Wanebo H.J. et al. Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes // *Dis. Colon. Rectum.* 1999. Vol. 42. № 11. P. 1438–1448.
10. Moore H.G., Shoup M., Riedel E. et al. Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability // *Dis. Colon. Rectum.* 2004. Vol. 47. № 10. P. 1599–1606.
11. Pilipshen S. Cancer of the rectum: local recurrence // In: *Current Therapy in Colon and Rectal Surgery.* Fazio V.W., ed. – Toronto: Brian C. Decker. 1990. P. 137–149.
12. Kusters M. et al. Radicality of resection and survival after multimodality treatment is influenced by subsite of locally recurrent rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 75. № 5. P. 1444–1449.
13. Hocht S. et al. Pelvic sidewall involvement in recurrent rectal cancer // *Int. J. Colorectal Dis.* 2004. 19. № 2. P. 108–113.
14. Hruby G. et al. Sites of local recurrence after surgery, with or without chemotherapy, for rectal cancer: implications for radiotherapy field design // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 55. № 1. P. 138–143.
15. Kim T.H., Jeong S.Y., Choi D.H. et al. Lateral lymph node metastasis is a major cause of locoregional recurrence in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 15. № 3. P. 729–737.
16. Kusters M. et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer: a single-center experience // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. 16. № 2. P. 289–296.

17. Syk E., Torkzad M.R., Blomqvist L. et al. Radiological findings do not support lateral residual tumour as a major cause of local recurrence of rectal cancer // *Brit. J. Surg.* 2006. Vol. 93. № 1. P. 113–119.
18. Yu T.K., Bhosale P.R., Crane C.H. et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 71. № 4. P. 1175–1180.
19. Bosman S.J., Holman F.A., Nieuwenhuijzen G.A. et al. Feasibility of reirradiation in the treatment of locally recurrent rectal cancer // *Brit. J. Surg.* 2014. Vol. 101. № 10. P. 1280–1289.
20. Glimelius B. Recurrent rectal cancer. The pre-irradiated primary tumour: can more radiotherapy be given? // *Colorectal Dis.* 2003. Vol. 5. № 5. P. 501–503.
21. Valentini V., Morganti A.G., Gambacorta M.A. et al. Study Group for Therapies of Rectal Malignancies (STORM). Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 64. № 4. P. 1129–1139.
22. Miner T.J., Jaques D.P., Paty P.B. et al. Symptom control in patients with locally recurrent rectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2003. Vol. 10. № 1. P. 72–79.
23. Xiaodong Tang, Wei Guo, Rongli Yang et al. Risk factors for blood loss during sacral tumor resection // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2009. Vol. 467. P. 1599–1604.
24. Tomita K., Tsuchiya H. Total sacrectomy and reconstruction for huge sacral tumors. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990. Vol. 15. № 11. P. 1223–1227.
25. Dahlin D.C., Cupps R.E., Johnson E.W. Jr. Giant-cell tumor: a study of 195 cases // *Cancer*. 1970. Vol. 25. № 5. P. 1061–1070.
26. Todd L.T. Jr, Yaszemski M.J., Currier B.L. et al. Bowel and bladder function after major sacral resection // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2002. Vol. 397. P. 36–39.
27. Guo Y., Palmer J.L., Shen L. et al. Bowel and bladder continence, wound healing, and functional outcomes in patients who underwent sacrectomy // *J. Neurosurg Spine*. 2005. Vol. 3. № 2. P. 106–110.
28. Wanebo H.J., Marcove R.C. Abdominal sacral resection of locally recurrent rectal cancer // *Ann. Surg.* 1981. Vol. 194. № 4. P. 458–470.
29. Dozois E.J., Privitera A., Holubar S.D. et al. High sacrectomy for locally recurrent rectal cancer: Can long-term survival be achieved // *J. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 103. № 2. P. 105–109.

DOI 10.12737/article_58f0b957500454.54839072

Successful Treatment of Recurrence of Rectal Cancer with Invasion of the Sacrum (Case Report)

**E.R. Musaev, S.I. Tkachev, D.V. Kuzmichev, A.V. Polynovskiy, A.O. Rasulov, V.F. Tsaryk,
N.A. Kochura, E.A. Sushentcov, U.E. Suraeva**

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia. E-mail: polynovskiy@gmail.com

E.R. Musaev – Dr. Sci. Med., Head of the Department of Vertebral Oncology; S.I. Tkachev – Dr. Sci. Med., Leading Researcher; D.V. Kuzmichev – PhD in Medicine, Senior Researcher; A.V. Polynovskiy – PhD in Medicine, Research Associate; A.O. Rasulov – Dr. Sci. Med., Head of the Department of Coloproctology; V.F. Tsaryk – Dr. Sci. Med., Leading Researcher; N.A. Kochura – Doctor, Department of Anesthesiology; E.A. Sushentcov – PhD in Medicine, Senior Researcher; J.E. Suraeva – PhD student

Abstract

Purpose: Recurrence of rectal cancer located in presacral area and having invasion in the bone structure, are the most difficult in clinical practice to diagnosis and treatment. The purpose of our observation is a demonstration of modern possibilities of preoperative chemoradiotherapy followed by high-tech surgery in treatment of the patient with recurrent rectal cancer with sacral invasion in a multidisciplinary clinic.

Material and methods: Article describes the case of successful treatment of patient with recurrent rectal cancer with sacral invasion, previously operated at another clinic without prior neoadjuvant therapy. At N.N.Blochin Russian Cancer Research Center patient was performed preoperative chemoradiotherapy 40 Gy in 4 Gy fractions with capecitabine 3500 mg/day per os on radiation days to achieve maximum tumor regression. In 8 weeks after the end of combined treatment, a control examination, according to which positive dynamics in the form of reducing the size of the tumor was identified. Taking into account the recurrent tumor with sacral invasion, the absence of distant metastases and severe concomitant comorbidity, the patient underwent high-tech surgery with recurrent tumor removal and high sacral resection (level S1) with plastic replacement of the defect with recto-abdominal flap. According to pathological examination of postoperative material in recurrent tumor was reached tumor regression grade II (Dworak).

At the time of publication of the article the patient after 43 months since the operation is observed without signs of recurrence and progression of disease, return to full social life without motor restrictions.

Conclusion: This case demonstrates the importance of preoperative chemoradiotherapy in patients with recurrent rectal cancer previously have not treated with neoadjuvant treatment. Sacral resections (including a high resection at the S1 level) with a recurrent tumor removal significantly increases the overall survival and life quality. If R0 resection can be achieved, it is possible to expect a better long-term result.

This type of operation is associated with a high number of intra – and postoperative complications and, therefore, must be performed in highly specialized centers by a multidisciplinary surgical team using modern possibilities of anesthesia and intensive care support.

Key words: recurrence, rectal cancer, invasion of the sacrum, resection of the sacrum, radiotherapy, preoperative chemoradiotherapy

REFERENCES

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlokhachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2014 g.

Pp. 2–29 see P. 78

DOI 10.12737/article_58f0b95756aed8.04575649

А.Н. Башков¹, Ж.В. Шейх², С.В. Чолакян¹, Е.А. Ионов¹, В.И. Дога¹, М.А. Шабалин¹, О.О. Григорьева¹
СЛУЧАЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ БРЫЖЕЙКИ
ТОНКОЙ КИШКИ С ВЫРАЖЕННЫМ ЖИРОВЫМ КОМПОНЕНТОМ

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: abashkov@yandex.ru;
2. Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

А.Н. Башков – зав. отд.; Ж.В. Шейх – д.м.н., профессор, зав. отд.; С.В. Чолакян – врач-хирург; Е.А. Ионов – д.м.н.;
В.И. Дога – зав. рентг. отд.; М.А. Шабалин – врач-хирург; О.О. Григорьева – врач-рентгенолог

Реферат

Цель: Привести клинический случай воспалительной миофибробластической опухоли (ВМО) брыжейки тонкой кишки с выраженным жировым компонентом, ретроспективно оценить диагностические возможности рентгеновской компьютерной томографии (КТ).

Материал и методы: При обследовании пациента выполняли компьютерную томографию на мультисрезовом компьютерном томографе Toshiba Aquilion 64 с болюсным внутривенным введением 100 мл контрастного препарата Ультравист-370.

Результаты: На амбулаторном этапе при КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием в брыжейке тонкой кишки было выявлено образование размерами 51×55×58 мм, неоднородной структуры за счет выраженного жирового компонента, в целом накапливающее контрастный препарат максимально в отсроченной фазе сканирования, очертания были четкими и ровными, отмечался контакт с окружающими петлями тонкой кишки. Через 2 мес при контрольной КТ перед запланированным оперативным вмешательством прослеживалась положительная динамика в виде уменьшения размеров и объема образования в целом с 87 мл до 54 мл. При дифференциальной диагностике рассматривались жиросодержащие опухоли – тератома и липосаркома. Мы не включили в него воспалительную миофибробластическую опухоль (ВМО), т.к. ни в одном из руководств по лучевой диагностике, а также в рассмотренных нами обзорах по этой патологии не упоминается возможность наличия в ее структуре жировой ткани. Несмотря на это, после морфологического и иммуногистохимического анализа удаленного образования брыжейки тонкой кишки был выставлен диагноз воспалительной миофибробластической опухоли.

Выводы: 1. Наличие по данным КТ жировой ткани в структуре образования брыжейки тонкой кишки не исключает ВМО. 2. Теоретически можно предположить возможность присутствия жировой ткани в структуре ВМО любой локализации. 3. В случае спонтанного уменьшения размеров наблюдаемой опухоли при дифференциальной диагностике следует рассмотреть возможность ВМО.

Ключевые слова: воспалительная миофибробластическая опухоль, брыжейка тонкой кишки, жировой компонент, компьютерная томография

Поступила: 27.09.2016. Принята к публикации: 20.02.2017

Введение

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) представляет собой редко встречающийся опухолевый процесс мезенхимального происхождения, который также известен как воспалительная псевдоопухоль, воспалительная фибросаркома и др. Это заболевание впервые описал в легком Brunp в 1939 г., а термин «воспалительная псевдоопухоль» ввел Umiker в 1954 г. из-за склонности симулировать злокачественный процесс как клинически, так и по данным рентгенографии [1]. В литературе описаны совершенно различные локализации ВМО, чаще всего они встречаются в легких, при этом около 43 % внелегочных поражений приходится на брыжейку тонкой кишки [2].

Причины заболевания неизвестны. Часть поражений связывают с инфекцией (микоплазма, нокардии, актиномицеты, вирус Эпштейн–Барра, ВИЧ), травмой, предшествующим оперативным вмешательством, а также с аутоиммунными процессами. Как правило, заболевают дети и подростки, но опухоль может быть диагностирована и у взрослых. Чаще всего ВМО брыжейки тонкой кишки протекает бессимптомно. Поражение может достичь больших размеров, прежде чем возникнет болевой синдром или осложнения, как правило, связанные с обструкцией тонкой кишки. Однако у больного также могут быть системные клинические проявления в виде лихорадки, слабости, потери веса и анемии [3].

Гистологическая структура ВМО вариабельна и в целом представлена клетками воспаления, включая лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы, а также веретеновидными миофибробластами. Могут

встречаться вторичные изменения в виде кровоизлияний, некроза, кальцификации, распада, оссификации. Выделяют три наиболее часто встречающихся клеточных паттерна: фибромиксоидный с преобладанием воспалительных изменений, пролиферативный с более выраженным компонентом в виде веретеновидных миофибробластов, и склеротический, для которого характерна выраженная десмопластическая реакция с кальцификацией [4]. Присутствие в структуре опухоли как В-, так и Т-лимфатических клеток позволяет отличить ее от лимфомы, которая представляет собой клон преимущественного одного типа клеток [5]. Вместе с тем, наличие клеточных скоплений и фигур митоза может затруднить дифференциальный диагноз со злокачественным процессом [6]. Принципиально ВМО обладает потенциалом к постепенному росту, рецидивам и метастазированию. Иммуногистохимическое исследование выявляет положительный тест на гладкомышечный актин (86 %), мышечно-специфичный актин (82 %), десмин (41 %), кальпонин, цитокератин (26 %), фактор XIII A, CD68, CD117, ALK (50 %). Не существует надежных специфических гистологических и молекулярных маркеров, на основании которых можно было бы судить о злокачественной трансформации ВМО и риске рецидива [7].

В результатах лабораторных анализов могут быть повышения скорости оседания эритроцитов, гипергаммаглобулинемия, тромбоцитоз, которые исчезают после удаления опухоли [1].

Из-за большого количества фиброзной ткани в структуре ВМО результаты тонкоигольной аспирационной биопсии часто неудовлетворительны [3].

Лучевая диагностика ВМО брыжейки тонкой кишки неспецифична. Чаще всего поражение имеет вид узлового образования или обширных мягкотканых масс неоднородной структуры, с четкими контурами, часто с оттеснением окружающих органов. Однако возможен и инфильтративный характер роста, при котором очертания становятся неровными, нечеткими, а дифференциальная диагностика со злокачественными процессами становится крайне сложной. При ультразвуковом исследовании прослеживается солидный характер опухоли. При КТ можно уточнить локализацию патологического процесса и оценить соотношения с окружающими органами. При внутривенном контрастировании, как правило, визуализируется неоднородность структуры за счет вторичных изменений, можно выявить кальцинаты вплоть до массивной кальцификации. Характер накопления контрастного препарата может быть различным, типично максимальное повышение плотности в отсроченную фазу сканирования, что отражает наличие в структуре большого количества фиброзной ткани. На магнитно-резонансных томограммах образование характеризуется низким сигналом на T_1 и T_2 последовательностях. При ПЭТ регистрируется высокий уровень захвата фтордезоксиглюкозы, в целом же этот метод применяется для диагностики рецидива после оперативного вмешательства. Дифференциальная диагностика включает гастроинтестинальную стромальную опухоль, мезентериальный фиброматоз, склерозирующий мезентерит, саркому, лимфопролиферативное заболевание, метастатическое поражение [8–10].

ВМО характеризуется локально агрессивным ростом, возможна множественность поражения. Кроме того, описано возникновение метастазов. Методом выбора среди лечебных мероприятий является радикальное хирургическое удаление в связи с высоким риском рецидива. Химио- и лучевая терапия применяются при невозможности оперативного вмешательства. Есть данные о положительном ответе опухоли на лечение ALK-ингибитором [11, 12].

Материал и методы

Приводим собственное клиническое наблюдение. Пациентка М., 55 лет, поступила в клинику в июле 2016 г. для оперативного лечения в связи с объемным образованием брюшной полости, которое было выявлено при КТ в мае 2016 г. Из анамнеза известно, что с января 2016 г. больная стала отмечать слабость, похудание. При осмотре и физикальном обследовании без особенностей. В лабораторных данных каких-либо отклонений от нормы не отмечалось. Для оценки распространенности патологического процесса была проведена контрольная КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Ниже представлен протокол исследования.

При исследовании от мая 2016 г. в мезогастрии, справа от срединной линии определялось овальной формы образование размерами 51×55×58 мм, при настоящем исследовании размеры образования сократились примерно по 10 мм, более заметно уменьшился

объем – с 87 до 54 мл. Образование расположено непосредственно под передней брюшной стенкой, окружено петлями тонкой кишки, отмечена спайка с проксимальной петлей тощей кишки (рис. 1). Очертания образования четкие, ровные. Структура неоднородная за счет включений участков жира (75 HU) размером от 4 до 29×16 мм, мягкотканый компонент демонстрирует накопление контрастного препарата с 35 HU в нативной фазе и максимально до 74 HU в отсроченной фазе (рис. 2, 3).

Печень обычной формы, кранио-каудальный размер правой доли до 153 мм. Очаговых изменений паренхимы не определяется. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь не увеличен, без рентгенконтрастных включений. Селезенка не увеличена, структура однородная. Поджелудочная железа компактного строения, с четкими очертаниями, обычной формы и размеров. Вирсунгов проток не расширен. Надпочечники типичной Y-образной формы, без объемных образований. Почки обычно расположены, паренхима неравномерно развита, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Чашечно-лоханочная система не расширена, выделительная функция синхронна, своевременна. Сосудистые ножки дифференцированы. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Выпота в брюшной полости нет. Магистральные сосуды без особенностей. Структура скелета сохранена.

Заключение

Объемное образование брыжейки тонкой кишки, положительная динамика за 2 мес наблюдения.

После предоперационной подготовки было выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции сегмента тонкой кишки с опухолью, формированием энтеро-энтероанастомоза «конец в конец» (рис. 4).

Морфологическое заключение. Фрагмент тонкой кишки длиной 3,5 см. Слизистая кишки складчатая, серая, просвет пустой. В брыжеечной части стенки кишки – бело-желтый плотный узел размерами 5,5×4,5×4,0 см. Визуально опухоль не врастает в стенку кишки. Узел имеет четкие границы.

Микроскопическое описание. Узел брыжейки тонкой кишки представлен обширными полями фиброзной ткани с гиалинозом, участками жировой ткани и очаговой лимфоцитарной инфильтрацией, местами образующей лимфоидные фолликулы. Узел не врастает в стенку кишки. Заключение: воспалительная узловая псевдоопухоль брыжейки тонкой кишки.

Иммуногистохимическое заключение. 1. Амплификации гена MDM2, характерного для дедифференцированной липосаркомы, не обнаружено. 2. Морфологическая картина соответствует воспалительной миофибробластической опухоли.

Результаты и обсуждение

Возможность диагностики ВМО на этапе предоперационного обследования является актуальной задачей, т.к. позволит избежать излишней агрессивности

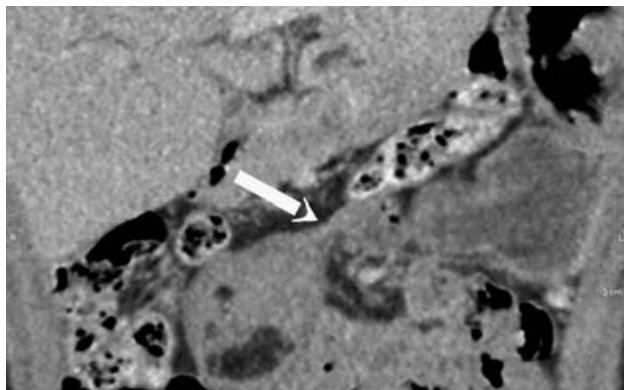


Рис. 1. КТ-изображение, фронтальная проекция. Спайка между образованием брыжейки тонкой кишки и петлей тощей кишки

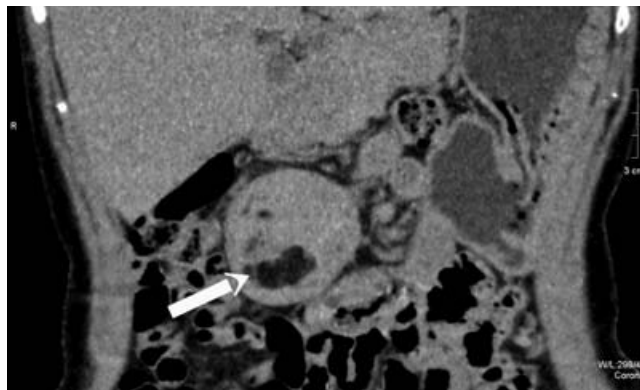


Рис. 2. КТ-изображение, фронтальная проекция. Образование брыжейки тонкой кишки с крупным участком жировой плотности в структуре



Рис. 3. КТ-изображение, аксиальная проекция. Множественные участки жировой плотности в структуре образования

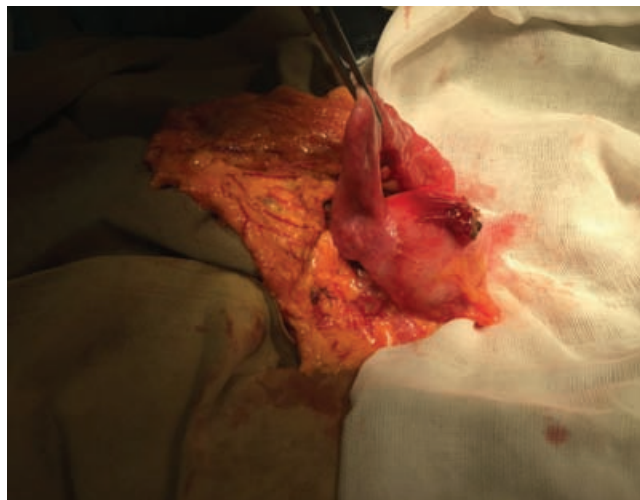


Рис. 4. Опухоль брыжейки тонкой кишки, спаянная с петлей тонкой кишки. Интраоперационная картина

оперативного вмешательства. В противном случае хирург, предполагая злокачественный процесс, должен выполнить резекцию спаянных с опухолью органов и сосудов, что приведет к повышению травматичности вмешательства. Как известно, гистологическое строение ВМО представляет собой сочетание в различной пропорции воспалительных клеток, веретеновидных миофибробластов и коллагена. В рассмотренном случае при проведении КТ образование в брыжейке тонкой кишки демонстрировало пик накопления контрастного препарата в отсроченной фазе сканирования, что может свидетельствовать о присутствии выраженной фиброзной стромы. Это характерный, но неспецифичный признак ВМО.

В то же время, в структуре образования были выявлены довольно большие участки жировой ткани. В руководствах по лучевой диагностике и наиболее крупных обзорах мы не нашли указаний на возможность наличия в структуре ВМО жировой ткани, также жировой компонент не описан и при гастроинтестинальной стромальной опухоли. Таким образом, эти нозологии были исключены из дифференциального диагноза, в котором, тем не менее, рассматривались тератома и липосаркома. Однако отсутствовали обызвествления,

кистозный компонент и уровни жир/жидкость, которые в совокупности формируют картину тератомы. Кроме того, очертания образования были ровными и четкими, вследствие чего можно было предполагать экспансивный, а не инфильтративный рост, что также делало заключение о липосаркоме маловероятным.

В целом структура образования по данным КТ не была патогномонична ни одному из известных внеорганных опухолевых процессов в брыжейке тонкой кишки. Также достоин внимания тот факт, что при сравнении результатов КТ-исследований, одно из которых было выполнено на амбулаторном этапе, а другое – при предоперационном обследовании спустя 2 мес, было зарегистрировано уменьшение объема образования брыжейки тонкой кишки более чем на 1/3! В итоге можно было с очевидностью думать о доброкачественном характере выявленного образования в брыжейке тонкой кишки. Однако его сущность на дооперационном этапе оставалась неясной.

Выводы

Таким образом, рассмотренный клинический случай продемонстрировал, что наличие жировой ткани в структуре солидного объемного образования бры-

жейки тонкой кишки не исключает ВМО, а, более того, в сочетании с признаком задержки контрастного препарата в отсроченной фазе сканирования делает его более вероятным. Возможно, этот вывод можно распространить и на другие локализации ВМО. Также представляется важным отметить, что если объемное образование, которое клинически и по данным инструментальных методов исследования расценивается как опухоль, но при наблюдении демонстрирует спонтанное уменьшение размеров, то в дифференциальном ряду следует рассмотреть ВМО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lakshmana Das Narla et al. Inflammatory pseudotumor // RadioGraphics. 2003. Vol. 23. P. 719–729.
2. Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. и соавт. Воспалительная миофибробластическая опухоль печени: обзор литературы и клиническое наблюдение // Мед. визуализация. 2011. № 2. С. 34–46.
3. Groeneweld R.L., Raber M.H., Oosterhof-Berkas R., Eijken E. Abdominal inflammatory myofibroblastic tumor // Case Rep. Gastroenterol. 2014. Vol. 8. P. 67–71.
4. Chaudhary P. Mesenteric inflammatory myofibroblastic tumors // Ann. Gastroenterol. 2015. Vol. 28. P. 49–54.
5. Madhavi P., Sevrakov A.B., Elsayes R.M. et al. Inflammatory pseudotumor: the great mimicker // Amer. J. Roentgenol. 2012. Vol. 198. № 3. P. 217–227.
6. Leavy A.D. Benign fibrous tumors and tumorlike lesions of the mesentery: radiologic-pathologic correlation // RadioGraphics. 2006. Vol. 26. P. 245–264.
7. Coffin C.M., Hornick J.L., Fletcher C.D. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases // Amer. J. Surg. Pathol. 2007. Vol. 31. P. 509–520.
8. Liang H.H., Chai C.Y., Lin Y.H. et al. Jejunal and multiple mesenteric calcifying fibrous pseudotumor induced jejunojejunal intussusception // J. Formos. Med. Assoc. 2007. Vol. 106. P. 485–489.
9. Kutluk T., Emir S., Karnak I., Gaglar M. Mesenteric inflammatory pseudotumor: unusual presentation with leukemoid reaction and massive calcified mass // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2002. Vol. 24. P. 158–159.
10. Hirose Y., Kaida H., Kurata S. et al. Incidental detection of rare mesenteric inflammatory pseudotumor by (18)F-FDG PET // Hell. J. Nucl. Med. 2012. Vol. 15. P. 247–250.
11. Murga-Zamalloa C., Lim M.S. ALK-driven tumors and targeted therapy: focus on crizotinib // Pharmacogenomics Pers. Med. 2014. Vol. 7. P. 87–94.
12. Mossé Y.P., Balis F.M., Lim M.S. et al. Efficacy of crizotinib in children with relapsed/refractory ALK-driven tumors including anaplastic large cell lymphoma and neuroblastoma: a children's oncology group phase I consortium study // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. P. 15–20.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2017. Vol. 62. № 2

Medical Practice Issue

DOI 10.12737/article_58f0b95756aed8.04575649

Case of Inflammatory Myofibroblastic Tumor of Mesentery with Significant Fatty Component

A.N. Bashkov¹, Z.V. Sheykh², S.V. Cholakyan¹, E.A. Ionova¹, V.I. Doga¹, M.A. Shabalin¹, O.O. Grigor'eva¹

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

2. S.P. Botkin City clinical hospital Moscow, Russia

Bashkov A.N. – Head of Radiology Department; Sheykh Z.V. – Dr. Sci. Med., Professor, Head of Radiology Department; Cholakyan S.V. – Surgeon; Ionova E.A. – Dr. Sci. Med.; Doga V.I. – Head of Rentgenology Department; Shabalin M.A. – Surgeon; Grigor'eva O.O. – Radiologist

Abstract

Purpose: To describe own observation of inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) of mesentery with a significant fatty component, retrospectively evaluate the diagnostic capabilities of computed tomography (CT).

Material and methods: CT with bolus intravenous administration of 100 ml of contrast agent Ultravist-370 was performed by multislice computed tomograph Aquilion 64 Toshiba.

Results: Patient M., 55 years old, was admitted to the clinic in July 2016 for surgical treatment due to the tumor in the abdominal cavity, which was detected by CT in May 2016. From the history it is known that since January 2016 the patient began to complain of weakness and weight loss. There were no abnormalities during physical examination and in the laboratory data. For staging pathological process control CT of the abdominal cavity with intravenous contrast was performed and then compared with previous CT scan. On the images of CT examination in the May 2016 in the mesogaster to the right of the median line oval shaped mass was defined, its sizes were 51×55×58 mm. On the present images sizes have reduced by about 10mm, more significantly decreased the volume of the mass – from 87 ml to 54 ml. The tumor is located directly under the anterior abdominal wall, surrounded by a loop of the small intestine. The outlines of mass were clear and smooth. The structure was not uniform due to inclusions of areas of fat (–75 HU) ranging in size from 4 mm to 29×16 mm, soft tissue component demonstrated the accumulation of contrast agent from 35 HU in the native phase to a maximum of 74 HU in delayed phase. There were not any other changes in the abdomen.

So after 2 months at the control CT scan before the planned surgery we observed positive changes in the form of reducing the size and more significantly volume of the lesion. In the differential range we considered fat-containing tumors – teratoma and liposarcoma. We did not think about inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) as well as gastrointestinal stromal tumor, since the guidelines for X-ray diagnostics and different overviews of these tumors does not mention the possibility of the presence of fat in their structure. However, there were not any pathognomonic features of teratoma like calcification, cystic component, levels of fat / liquid. The outline of the mass was smooth and clear, so we could suggest an expansive rather than infiltrative growth, which has also made the conclusion about liposarcoma unlikely.

After preoperative preparation surgery was performed in the amount of resection of the small intestine segment with tumor and making enteroenteroanastomosis «end to end». After the morphological and immunohistochemistry analysis IMT of mesentery of small intestine was diagnosed.

Conclusion: 1. Fatty component in the structure of lesion of the mesentery of the small intestine does not rule out IMT. 2. Theoretically we can assume the possible presence of fat in the structure of the IMT any location. 3. Consideration should be given by IMT in the case of spontaneous reduction of the size of the observed tumor.

Key words: inflammatory myofibroblastic tumor, mesentery, fatty component, computed tomography

REFERENCES

1. Lakshmana Das Narla et al. Inflammatory pseudotumor // RadioGraphics. 2003. Vol. 23. P. 719–729.
2. Stepanova Yu.A., Karmazanovskij G.G., Shchegolev A.I. i soavt. Vospalitel'naya miofibroblasticheskaya opухol' pecheni: obzor literatury i klinicheskoe nablyudenie // Med. vizualizatsiya. 2011. № 2. P. 34–46.
Pp. 3–12 see above P. 82

К 90-ЛЕТИЮ В.С. КУШНЕВОЙ

23 марта 2017 г. исполнилось 90 лет Валерии Сергеевне Кушневой, кандидату медицинских наук, ведущему научному сотруднику лаборатории промышленной токсикологии Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

В.С. Кушневая является крупным специалистом в области промышленной токсикологии и гигиенического регламентирования содержания химических веществ в объектах производственной и окружающей среды, изучению которых она посвятила более 60 лет своей трудовой деятельности.

По окончании 1-го Московского медицинского института в 1949 г. В.С. Кушневая по распределению была направлена на работу в систему 3-го ГУ Минздрава СССР.

Проходила учебу в аспирантуре в биофизическом отделе НИИ «Медицина труда и профзаболеваний» АМН СССР.

В 1953 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Комбинированное действие кварцевой пыли и радона», в которой показала взаимное усиление действия радиационного и пылевого фактора.

В 1955 г. переведена в Институт биофизики МЗ СССР, где работала в должности сначала младшего, а потом и старшего научного сотрудника в лаборатории «Токсикология радиоактивных веществ», где выросла как ученый радиотоксиколог. В 1969 г. переведена во вновь образованную лабораторию «Промышленная токсикология компонентов ракетных топлив», занимающуюся проблемами медико-биологического и санитарно-гигиенического обеспечения работающих в ракетно-космической отрасли и заведующей которой она была многие годы.

Результаты ее исследований нашли свое отражение в более чем в 180 публикациях: монографиях, сборниках научных трудов, статьях, методических указаниях. Они положены в основу ряда практически важных документов – государственных и отраслевых санитар-

ных стандартов, санитарных правил, методических рекомендаций, инструкций по технике безопасности условий труда при работах с компонентами ракетных топлив, по диагностике острых и хронических форм отравлений, а также они были использованы в разработках средств индивидуальной защиты органов дыхания и кожных покровов работающих в контакте с компонентами ракетных топлив.

Более 60 гигиенических нормативов вредных химических веществ, разработанных в токсикологической лаборатории под руководством В.С. Кушневой, утверждены и внедрены в практику здравоохранения.

При её непосредственном участии были:

- обоснованы аварийные пределы воздействия несимметричного диметилгидразина для воздуха рабочей зоны и атмосферы населенных мест;
- разработаны и внедрены модификации методик измерения массовых концентраций компонентов жидкого ракетного топлива (1,1-диметилгидразин) в биосредах (кровь, молоко, мышечная ткань, моча).
- разработаны и внедрены модификации методик измерения массовых концентраций компонентов твердого ракетного топлива (перхлорат аммония) в биосредах (кровь, моча).

Она является автором и соавтором «Сборника методических указаний по методам контроля компонентов смесового твердого топлива на основе перхлората аммония в объектах производственной, окружающей среды и биосредах», справочника «Вредные химические вещества в ракетно-космической отрасли», «Сборника методических указаний по определению 1,1-диметилгидразина и продуктов его деструкции в объектах производственной, окружающей среды и биосредах», монографии «Гигиенические аспекты и токсикология перхлоратов», а также вышедших 2016 г. учебных пособий «Токсикология и гигиенические аспекты жидких ракетных топлив» и «Токсикология и гигиенические аспекты твердых ракетных топлив».

Будучи заведующей лабораторией, В.С. Кушнева показала себя способным организатором и деловым научным руководителем. Под ее руководством аспиранты и соискатели выполнили и защитили 10 кандидатских диссертаций.

В.С. Кушнева была заместителем, а затем председателем Секции токсикологии – экспертного органа Межведомственного координационного научного Совета при Федеральном управлении «Медбиоэкстрем» (ныне ФМБА России), а также входила в состав Комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию при Госкомсанэпиднадзоре России.

За свою деятельность В.С. Кушнева не раз была отмечена благодарностями МЗ СССР, ФУ «Медбиоэкстрем», Моссовета, внесена в Книгу почета

Института биофизики, награждена медалями «Ветеран труда», «Ветеран атомной промышленности», «За доблестный труд», юбилейными медалями Ю.А. Гагарина, В.И. Терешковой, А.И. Бурназяна, ведомственным серебряным крестом ФМБА России.

В настоящее время, несмотря на солидный возраст, В.С. Кушнева продолжает активно участвовать в научно-организационной и экспертной работе отдела.

Сердечно поздравляем Валерию Сергеевну с юбилеем, желаем ей крепкого здоровья, благополучия, многих лет успешной научной деятельности!

*Руководство ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна
ФМБА России,
коллектив отдела № 6*

*Редакционная коллегия журнала «Медицинская
радиология и радиационная безопасность»*

**К выходу в свет избранных материалов
«Бюллетеня радиационной медицины»**

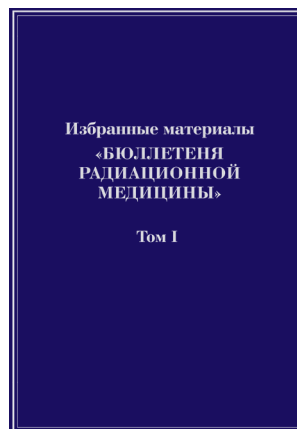
Общеизвестно, что подавляющее большинство информации, сведений и фактов о деятельности атомных объектов, включая полигоны для испытания атомного и термоядерного оружия, данные о состоянии здоровья профессионалов и населения, проживающего вокруг предприятий атомной индустрии, как у нас в стране, так и в зарубежных государствах, обладающих атомным оружием, всегда были строго засекречены. Только в конце XX века многие сведения в этой области стали рассекречиваться и, прежде всего, в бывшем СССР после Чернобыльской катастрофы.

Также хорошо известно, что в нашей стране уже в начале работ по созданию атомного оружия было уделено большое внимание развертыванию широкомасштабных работ в области радиобиологии, радиационной медицины и радиационной защиты и изучению биологического действия ионизирующих излучений в создаваемых научно-исследовательских институтах и лабораториях.

Напомним, что исторически центром этих исследований работ в СССР был Институт биофизики АМН СССР, созданный в 1946 г. на базе ряда лабораторий АМН и МЗ СССР. Одновременно этот Институт осуществлял координацию соответствующих исследований в нашей стране в рамках межведомственной проблемной комиссии №1 и научно-технического совета при заместителе министра обороны СССР. Учитывая их актуальность в Институте биофизики МЗ СССР (ИБФ) и, в последующем, в созданных трёх филиалах этого учреждения в Челябинске-40, Челябинске и Ленинграде, а также в других научных организациях сосредотачивались наиболее компетентные кадры научных сотрудников. На фоне изложения своих работ в закрытых отчетах и в ряде секретных книг, стала очевидной необходимость периодического издания секретного журнала или сборника работ для публикации результатов исследований.

В 1954 г. было принято решение об издании Институтом биофизики подобного сборника, получившего название «Бюллетень радиационной медицины», где печатались не только статьи учёных ИБФ, но и наших коллег из других профильных научных учреждений. С 1954 по 1993 г. в общей сложности издано 114 номеров бюллетеней, в которых было опубликовано 2759 статей.

В «Бюллетене радиационной медицины» впервые опубликованы многие пионерские исследования отечественных учёных в области экспериментальной радиобиологии, радиотоксикологии, клинической радиационной медицины, дозиметрии ионизирующих излучений применительно к человеку и объектам окружающей среды, регламентации (нормированию) излучений и уникальный цикл работ по радиационной гигиене практически на всех атомных объектах СССР. Значительный комплекс статей был посвящён вопросам также нового, как и указанного выше раздела радиационной медицины, – радиационной эпидемиологии



Составители: Бушманов А.Ю.,
Иванов А.А. Квачева Ю.Е.,
Сажин А.В., Шандала Н.К.,
Бирюков А.П., Шинкарев С.М.,
Суворова Л.А.
Редакторы: Ильин Л.А.,
Самойлов А.С.

профессионалов и населения, оказавшегося в зонах радиоактивного загрязнения.

В связи со 110-летием со дня рождения Аветика Игнатьевича Бурназяна – выдающегося деятеля отечественного здравоохранения, заместителя министра здравоохранения СССР, который изначально и во все последующие годы отвечал за организацию и деятельность медицины на атомных объектах и курировал научно-исследовательские институты страны, работающие в области радиационной безопасности профессионалов и населения, проживающего в зоне влияния этих объектов атомной промышленности, – было принято решение о рассекречивании материалов, опубликованных в «Бюллетене радиационной медицины» и подготовке к публикации избранных работ из этого периодического издания.

Группой экспертов Государственного научного центра – Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна (бывшего Института биофизики МЗ СССР) Федерального медико-биологического агентства РФ из опубликованных статей были отобраны около 200 наиболее, по их мнению, значимых, для публикации (без каких-либо изъятий) в виде двухтомного издания, посвящённого памяти Героя Социалистического труда А.И. Бурназяна.

Даже при предварительном ознакомлении с материалами научных работ, опубликованных в свое время в «Бюллетене радиационной медицины», видна широкая палитра исследований отечественных учёных в самых различных направлениях знаний в области радиобиологии, радиационной медицины и радиационной безопасности.

В сущности, эти работы отражают как становление, так и достижения отечественной науки в указанных областях.

Эксперты надеются, что ознакомление с этими материалами позволит молодым учёным и всем заинтересованным читателям оценить в историческом контексте научную деятельность целой плеяды отечественных учёных, имена которых, к сожалению, мало кому известны, и их вклад в разработку сложнейших проблем радиационной защиты профессиональных работников и населения.

Академик РАН

Л.А. Ильин