

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

№ 3

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., проф.

Редакционная коллегия:

Г.М. Аветисов — д.б.н., проф.; Р.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 — 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. Марков — PhD, проф., США; В.Б. Назаров — д.б.н., к.х.н., зам. главного редактора;
Б.Я. Наркевич — д.т.н., к.ф.-м.н., проф., научный и выпускающий редактор; К. Нурлыбаев — к.т.н.; В.В. Романов;
А.С. Самойлов — д.м.н., зам. главного редактора; М.К. Сневе — PhD, Норвегия; С.И. Ткачев — д.м.н., проф.;
И.Е. Тюрин — д.м.н., проф.; П. Урингтон — PhD, проф., США; Б.Н. Фаунтес — PhD, 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; М.И. Балонов — д.б.н., проф., Санкт-Петербург;
А.Х. Гонзалес — академик, представитель в НКДАР ООН, член МАГАТЭ, Аргентина; М.В. Забелин — д.м.н., проф.;
В.К. Иванов — д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Л.А. Ильин — проф., академик РАН;
П.К. Казымбет — д.м.н., проф., Казахстан; Н.М. Оганесян — д.м.н., проф., академик АМН РА, Армения;
М. Пинак — член МАГАТЭ; А.В. Рожко — д.м.н., доцент, Белоруссия; Г.М. Румянцева — д.м.н., проф.;
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 16.06.2017. 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. Sc. Med., Prof.

Editorial Board:

G. M. Avetisov — Dr. Sc. Biol., Prof.; R. M. Aleksakhin — Dr. Sc. Biol., Academician of RAS;
R. V. Arutyunyan — Dr. Sc. Phys.-Math., Prof.; A. V. Boiko — Dr. Sc. Med., Prof.; A. P. Biryukov — Dr. Sc. Med., Prof.;
A. Yu. Bushmanov — Dr. Sc. Med., Prof.; A. A. Wainson — Dr. Sc. Biol., Prof.; V. F. Demin — Dr. Sc. Tech., Cand. Sc. Phys.-Math.,
Assistant Prof.; S. I. Ivanov — Dr. Sc. Med., Prof.; I. P. Korenkov — Dr. Sc. Biol., PhD Tech., Prof.;
A. N. Koterov — Dr. Sc. Biol.; M. Markov — Prof., USA; V. B. Nazarov — Dr. Sc. Biol., PhD Chem., Deputy Chief Editor;
B. Ya. Narkevich — Dr. Sc. Tech., PhD Phys.-Math., Prof., Scientific and Production Editor;
K. N. Nurlybaev — PhD Tech.; V. V. Romanov; A. S. Samoylov — Dr. Sc. Med., Deputy Chief Editor; M. K. Sneve — Norway;
S. I. Tkachev — Dr. Sc. Med., Prof.; I. E. Tyurin — Dr. Sc. Med., Prof.; P. Wrigton USA; B. N. Fountas — USA;
N.K. Shandala — Dr. Sc. Med.; A. V. Shafirkin — Dr. Sc. Biol.; S. M. Shinkarev — Dr. Sc. Tech.

Editorial council:

S. S. Aleksanin — Dr. Sc. Med., Prof., Corresponding Member of RAS; M. I. Balonov — Dr. Sc. Biol., Prof.;
A. J. Gonzalez — Academician, Member of the IAEA; M. V. Zabelin — Dr. Sc. Med., Prof.;
V. K. Ivanov — Dr. Sc. Tech., Prof., Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection,
Corresponding Member of RAS, L. A. Ilyin — Dr. Sc. Med., Prof., Academician of RAS;
P. K. Kazymbet — Dr. Sc. Med., Prof., Kazakhstan; N. M. Oganessian — Dr. Sc. Med., Prof., Academician of ARA, Armenia;
M. Pinak — Member of the IAEA; A. V. Rozhko — Dr. Sc. Med., Associate Prof., Belarus;
G. M. Rumyantseva — Dr. Sc. Med., Prof.; V. A. Saenko — Dr. Sc. 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 16.06.2017. Format 60 × 88/8
Offset printing. 13.5 conv. printed sheet. 1000 copies. Order #
Printed by SRC-FMBC
123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 3 – 2017

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Терапия экспериментального невроза у кроликов с помощью электромагнитного поля в сравнении с факторами электрической и химической природы <i>С.Н. Лукьянова, В.В. Уйба</i>
	13	Экстракт гриба <i>Lecanicillium lecanii</i> подавляет радиационный апоптоз тимоцитов <i>М.В. Бибикова, И.А. Спиридонова, А.Ф. Корыстова, Л.Н. Кублик, М.Х. Левитман, В.В. Шапошникова, Ю.Н. Корыстов</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	17	Распространенность, структура и особенности аллерго- и иммунопатологии персонала предприятия по обращению с радиоактивными отходами <i>С.В. Царев, Н.И. Ильина, Л.В. Лусс, С.М. Швец, В.Л. Присяжнюк, М.Ф. Никонова, С.В. Климова, С.М. Киселев, О.Е. Ким</i>
	26	Цитогенетическая индексация дозы облучения примерно через 30 лет после аварии на Чернобыльской АЭС <i>В.Ю. Нугис, А.Ю. Бушманов, М.Г. Козлова, О.А. Тихонова</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	33	Применение фотонейтронов для лучевой терапии <i>Ю.А. Кураченко, Ю.Г. Забарянский, Е.А. Онищук</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	42	Меченые аналоги соматостатина в тераностике нейроэндокринных опухолей <i>В.И. Чернов, О.Д. Брагина, Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, М.С. Ларькина, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, В.С. Скуридин</i>
ДИСКУССИЯ	50	Эффекты дозы и мощности дозы ионизирующего излучения – дискуссия с позиции радиологической защиты <i>В. Рюм, Г. Волощак, Р. Шор, Т. В. Азизова, Б. Гроше, О. Нива, С. Акиба, Т. Оно, К. Сузуки, Т. Ивасаки, Н. Бан, М. Кай, К. Клемен, С. Буфлер, Х. Тома, Н. Хамада</i>
	76	К статье В. Рюм, Г. Волощак, Р. Шор, Т.В. Азизовой и соавт. «Эффекты дозы и мощности дозы ионизирующего излучения – дискуссия с позиции радиологической защиты» <i>А.Н. Котеров</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	78	ОФЭКТ/РКТ в диагностике болезни Педжета (клинический случай) <i>А.С. Крылов, А.Б. Блудов, А.Д. Рыжков, С.В. Ширяев, М.О. Гончаров</i>
НОВЫЕ КНИГИ	84	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. II. 804 с.

CONTENTS № 3 – 2017

RADIATION BIOLOGY	5	Experimental Therapy of Neurosis in Rabbits by Using of Electromagnetic Field in Comparison with Electrical and Chemical Nature <i>S.N. Lukyanova, V.V. Uiba</i>
	13	Therapy of Experimental Neurosis in Rabbits by Using the Electromagnetic Field in Comparison with Electrical and Chemical Nature <i>M.V. Bibikova, I.A. Spiridonova, A.F. Korystova, L.N. Kublik, M.Kh. Levitman, V.V. Shaposhnikova, Yu.N. Korystov</i>
RADIATION MEDICINE	17	Prevalence, Structure and Features of Allergy and Immunopathology of the Personnel of Radioactive Waste Storage Facility Utilizing Radioactive Waste <i>S.V. Tsarev, N.I. Ilyina, L.V. Luss, S.M. Shvets, V.L. Prisiazhniuk, M.F. Nikonova, S.V. Klimova, S.M. Kiselev, O.E. Kim</i>
	26	Cytogenetic Radiation Dose Indication in about 30 Years after the Accident at the Chernobyl NPP <i>V.Yu. Nugis, A.Yu. Bushmanov, M.G. Kozlova, O.A. Tikhonova</i>
RADIATION THERAPY	33	Photoneutrons for Radiation Therapy <i>Yu.A. Kurachenko, Yu.G. Zabaryansky, E.A. Onischuk</i>
NUCLEAR MEDICINE	42	Labeled Somatostatin Analogues in Theranostics of Neuroendocrine Tumors <i>V.I. Chernov, O.D. Bragina, R.V. Zelchan, A.A. Medvedeva, I.G. Sinilkin, M.S. Larkina, E.S. Stasyuk, E.A. Nesterov, V.S. Skuridin</i>
DISCUSSION	50	Dose and Dose-Rate Effects of Ionizing Radiation: a Discussion in the Light of Radiological Protection <i>W. Ruhm, G.E. Woloschak, R.E. Shore, T.V. Azizova, B. Grosche, O. Niwa, S. Akiba, T. Ono, K. Suzuki, T. Iwasaki, N. Ban, M. Kai, C.N. Clement, S. Bouffler, H. Toma, N. Hamada</i>
	76	To the article W. Ruhm, G.E. Woloschak, R.E. Shore, T.V. Azizova et al. «Dose and Dose-Rate Effects of Ionizing Radiation: a Discussion in the Light of Radiological Protection» <i>A.N. Koterov</i>
MEDICAL PRACTICE ISSUE	78	SPECT/CT in the Diagnosis of Paget's Disease (Clinical Case) <i>A.S. Krylov, A.B. Bludov, A.D. Ryzhkov, S.V. Shiryaev, M.O. Goncharov</i>
NEW BOOKS	84	Selected materials «Bulletin of Radiation Medicine». Eds. L.A. Ilyin, A.S. Samoylov. – SRC-FMBC Burnasyan of the FMBA of Russia. Moscow. 2016. Vol. II. 804 pp.

С.Н. Лукьянова, В.В. Уйба
ТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕВРОЗА У КРОЛИКОВ
С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ
В СРАВНЕНИИ С ФАКТОРАМИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: lukyanovasn@yandex.ru
С.Н. Лукьянова – гл.н.с., д.б.н., проф.; В.В. Уйба – руководитель ФМБА России, д.м.н., проф.

Реферат

Цель: Сопоставление данных о влиянии различных (предполагаемо купирующих) факторов и соответствующих приемов на состояние экспериментального невроза у кроликов.

В основе невротизации лежит сильная эмоциональная реакция типа страха, которая провоцировала развитие экспериментального невроза. В результате наблюдали исчезновение двигательных ответов на условный сигнал, что сопровождалось хаотичностью частотно-амплитудных характеристик биопотенциалов мозга, мышц и дыхания.

Материал и методы: Эксперименты выполнены на кроликах, находящихся в состоянии экспериментального невроза. В основе методов его купирования – данные литературы о: реципрокных отношениях гиппокампа и ретикулярной формации среднего мозга; соотношении ритмов тэта- и альфа-диапазонов ЭЭГ; антистрессовом влиянии слабых ЭМП; снижении эмоционального напряжения аминазином.

Соответственно, приемами были: раздражение электрическим током микрополяризации ретикулярной формации среднего мозга (NRT); облучение ЭМП нетепловой интенсивности в режиме модуляции в диапазоне альфа-ритмов ЭЭГ; облучение ЭМП в непрерывном режиме в условиях металлического электрода-«антенны», вживленного в NRT; внутримышечное введение аминазина.

Результаты: Каждый из приемов (после 10 сут применения) приводил у кроликов в состоянии экспериментального невроза к достоверным положительным изменениям в биоэлектрической активности головного мозга, дыхании, миограмме. Степень этих изменений была различна. Во всех случаях они не были стабильными и по условным двигательным ответам не достигали значений нормы. Минимальный и сходный результат получен в сериях с аминазином и с раздражением током микрополяризации NRT. Наиболее выраженный положительный эффект наблюдался в результате облучения ЭМП, в режиме свипирования частот в альфа-диапазоне ЭЭГ. Этот прием заслуживает большего внимания еще и тем, что является неинвазивным и, практически, не имеет противопоказаний. Важно отметить, что только в этой серии имела место положительная тенденция восстановления двигательных условных ответов, что сохранялась спустя 2 нед после облучения.

Выводы: В описанной выше ситуации (модель и условия воздействия) можно говорить только о тенденции к нормализации. Наиболее эффективный вариант купирующего воздействия – облучение ЭМП в режиме, модулированном в альфа-диапазоне ЭЭГ.

Ключевые слова: экспериментальный невроз, кролики, показатели нарушения, головной мозг, биоэлектрическая активность, электромиограмма, дыхание, факторы и приемы купирования

Поступила: 19.02.2016. Принята к публикации: 19.04.2017

Введение

Среди нервно-психических заболеваний большое место по распространенности занимают неврозы [1–3]. Обилие форм их проявления сопровождается разнообразием электрофизиологических и поведенческих картин, что диктует необходимость изучения и анализа большого числа вариантов невротических нарушений. На этом основании сохраняется актуальным изучение экспериментальных неврозов у животных с использованием различных моделей для уточнения патогенеза и разработки принципов соответствующей терапии. Один из таких частных случаев представляет настоящая работа.

Ранее нами была разработана модель невроза страха у кролика, которая подробно описана в ряде работ [4–8]. В основе невротизирующего приема было неожиданное резкое усиление электрокожного подкрепления на стадии тренировки выработанного оборонительного рефлекса избегания. Это вызывало эмоциональную реакцию типа страха, которая, как известно, может стать причиной и сопровождать многие серьезные отклонения высшей нервной деятельности человека. В результате наблюдали исчезновение двигательных ответов на условный сигнал, их оживление на дифференцировку и межсигнально, что находило отражение в электроэнцефалограмме (ЭЭГ), электромиограмме (ЭМГ), дыхании. Такая ситуация сохранялась более 1 мес, что и позволило трактовать полученное нарушение как экспериментальный невроз.

Его основные корреляты сводились к хаотичности частотно-амплитудных характеристик биопотенциалов мозга, мышц и дыхания. Все эти показатели постоянно меняли свои параметры [4]. В биоэлектрической активности головного мозга амплитудные и частотные характеристики выходили за пределы нормы, постоянно изменялись, а сходство биопотенциалов коры и подкорковых структур в один и тот же момент времени усиливало. Можно предположить, что это и было основным в механизме развития данного нарушения. Наиболее яркие изменения в диапазонах тэта- и бета-2 ЭЭГ соответствовали данным литературы о том, что реакции типа страха, агрессии, ярости и тревоги протекают на фоне резкого повышения эмоционального тонуса [9–11].

Дальнейшие эксперименты сводились к поиску путей нивелирования этой ситуации. В настоящей статье описаны различные факторы и приемы их использования как варианты возможных ослаблений (купирования) полученного экспериментального невроза. Они основаны на данных литературы о: реципрокных отношениях гиппокампа и ретикулярной формации среднего мозга [12]; соотношениям ритмов тэта- и альфа-диапазонов ЭЭГ [10, 12, 13]; антистрессовому влиянию слабых ЭМП [14], снижению эмоционального напряжения аминазином [10, 15].

Основное внимание привлекало ЭМП нетепловой интенсивности как слабый раздражитель для ЦНС, которое было предметом наших многолетних исследо-

ваний [16] и давно нашло свое применение в физиотерапевтической практике. Ростовские ученые давно и активно применяют ЭМП с позиции теории неспецифических адаптационных реакций [14]. Способность слабых ЭМП вызывать реакции, соответствующие адаптационным ответам на раздражители слабой и средней силы, легла в основу разработки их защитного действия от повреждающего агента. Реакции на нетепловые ЭМП в виде тренировки и активации являются антистрессовыми, повышая неспецифическую резистентность организма [14]. Одним из путей воздействия является использование слабых ЭМП, модулированных частотами, соответствующими биоритмам мозга и мышц. Подобные тренировки регуляторных механизмов с применением ЭМП в условиях обратной связи от параметров жизненно важных систем организма были описаны Н.Б. Суворовым и соавт. [17]. Такие приемы используются в терапевтической практике для повышения адаптационных возможностей организма и, тем самым, для ускорения восстановления нарушенных или ослабленных функций ЦНС. Ученые Института биофизики клетки РАН разработали и применили на практике метод и приборы биорезонансной электроимпульсной терапии [18]. Используя генератор ГГц диапазона с модуляцией от 1 до 200 Гц, они успешно провели лечение пациентов с различными заболеваниями, в т.ч. и нервных болезней (неврозы, неврозоподобные состояния, невралгии). Описано экспериментальное исследование коррекции нервных и сердечно-сосудистых расстройств с использованием маломощного (100–150 мкВт/см²) СВЧ ЭМП в условиях полипараметрической модуляции.

Совокупность результатов, приведенных в настоящей статье, дополняет имеющиеся сведения о возможных путях купирования невротических расстройств, основанных на повышении эмоционального напряжения (типа невроза страха).

Материал и методы

Работа выполнена на 30 взрослых кроликах-самцах породы шиншилла, закупленных в одном питомнике и содержащихся (в период выполнения экспериментов) в единых условиях. Проведено 6 серий экспериментов, в каждой из которых участвовало по 5 кроликов.

- Серия 1 (контроль 1) – сводилась к ложным воздействиям, применяемым к практически здоровым животным в состоянии нормы.
- Серия 2 (контроль 2) – ложные воздействия на кроликов в состоянии экспериментального невроза.
- Серии 2–6 выполнены на кроликах, находящихся в состоянии экспериментального невроза.
- Серии 3–6 включали различные варианты воздействий (предполагаемо купирующих невротические проявления) на кроликов в состоянии экспериментального невроза. Основываясь на данных литературы, использовали следующие варианты воздействий:

- Серия 3 – раздражение ретикулярной формации среднего мозга (NRT) током микрополяризации: 200 Гц, 5 – 6 В, 0,1 мс по 20 с в день.
- Серия 4 – облучение ЭМП: 10 ГГц, режим модуляции на частотах альфа-диапазона ЭЭГ (13 → 10 Гц за 0,5 мин), плотность потока энергии в импульсе 200 мкВт/см², по 20 мин в день.
- Серия 5 – облучение ЭМП: 10 ГГц, непрерывный режим, 200 мкВт/см² при наличии металлического электрода-«антенны», вживленного в NRT, по 20 мин в день.
- Серия 6 – введение аминазина внутримышечно в дозе 15 мг/кг один раз в день в течение 10 сут наблюдения.

Каждую из этих процедур осуществляли на фоне состояния экспериментального невроза ежедневно в течение 10 сут, в которые тренировка условной деятельности не проводилась. Во всех сериях во время эксперимента кролики находились в состоянии мягкой фиксации на деревянном станке и имели электроды, вживленные в различные структуры головного мозга. Ими были: сенсомоторная и зрительная области коры; гиппокамп (Hippocampus: p 1,5–2 мм, sd 1–2 мм, h 5–6 мм); таламус (Thalamus: a 1 мм, sd 1–2 мм, h 11–12 мм); гипоталамус (Hypothalamus: a 1–2 мм, sd 1–2 мм, h 12–13 мм); сеπτум (NSL: p 4 мм, sd 1 мм, h 3 мм); базальное ядро амигдалы (AB: ap 1 мм, sd 5 мм, h 16 мм); ретикулярная формация среднего мозга (NRT: p 9–10 мм, sd 3–3,5 мм, h 18 мм). В экспериментах с ЭМП облучению подвергалась, главным образом, голова кролика. Используемые электроды и провода, находящиеся в зоне облучения, не были металлическими. Они неоднократно были описаны ранее, как и источники и параметры ЭМП, используемые в настоящей работе [16, 19, 20].

До и после каждого истинного или ложного воздействия оценивали: содержание тэта-диапазона в спектрах мощности различных образований мозга; значения коэффициентов кросс-корреляций между показателями суммарной биоэлектрической активности сенсомоторной области коры и подкорковых структур; частоту дыхания и количество всплесков (подергиваний) на ЭМГ. В каждом конкретном случае (до и после воздействия) вычисляли средние значения показателей за период 5 мин наблюдения, путем выборочного анализа 10 интервалов по 20 с.

Каждый из анализируемых показателей у различных кроликов имел одинаковую направленность изменения (относительно нормы) при экспериментальном неврозе. Она сводилась к резкому усилению конкретных значений и их разброса (увеличению среднеквадратичных отклонений) [4]. В данной работе нас интересовала, главным образом, направленность полученных изменений под влиянием описанных выше (предполагаемо купирующих) воздействий. На этом основании ниже представлен анализ результатов каждой серии по группе животных за период 5 мин наблюдения до и после воздействий (истинно или ложно).

После 10 сут воздействий в течение 2 нед анализировали прочность условно-рефлекторных двигательных ответов за 50 применений условного стимула (щелчки 50 Гц мощностью 15 дБ над уровнем порога слышимости человека при данных условиях).

При сравнении различных показателей невроза до и после 10 сут воздействий, а также эффективности самих воздействий использовали методы статистической оценки (критерий Стьюдента и χ^2), применяя компьютерную программу Statistika (Россия).

Результаты

Анализ изменений в биоэлектрической активности мозга представлен в табл. 1 и 2. В каждой серии приведены средние спектральные характеристики по 5 кроликам и, соответственно, 50 интервалам анализа по 20 с.

Как следует из табл. 1, процедуры ложных воздействий в течение 10 сут у практически здоровых кро-

ликов (серия 1) могли приводить к небольшому, но достоверному (по группе, $p < 0,05$) усилению тэта-активности в гиппокампе и септуме. Степень данного изменения не выходила за рамки нормальных колебаний, свидетельствуя о слабом повышении эмоционального напряжения, которое не находило отражения в других показателях. В серии 2, выходящее за пределы нормы (резкое – в 2 и более раз) усиление тэта-активности во всех анализируемых структурах в стадии развития экспериментального невроза сохранялось и после 10 сут ложных воздействий.

Результаты серий 3–6 свидетельствуют о склонности к нормализации в биотоках мозга при всех вариантах корректирующих воздействий. Во всех случаях в содержании тэта-диапазона отмечалось достоверное уменьшение энергии и разброса данных. Степень выраженности этой положительной тенденции была различной.

Наиболее слабые изменения отмечены в сериях с аминазином и с раздражением NRT током микропо-

Таблица 1

Сравнительная характеристика содержания тэта-диапазона в спектрах мощности отдельных структур мозга в различных экспериментальных сериях, %

Серия № п/п Особенность эксперимента	Время оценки относительно 10 сут воздействия	Процентное содержание тэта-диапазона в структурах			
		CORT	HIP	AB	NSL
1 – Контроль 1, ложные воздействия в условиях нормы	до	17,2 ± 0,4	22,8 ± 0,3	19,7 ± 0,1	21,0 ± 0,6
	после	19,0 ± 0,8	25,2 ± 0,4*	21,9 ± 0,2	24,0 ± 0,5*
2 – Контроль 2, ложные воздействия в условиях экспериментального невроза	до	43,7 ± 1,1*	47,5 ± 1,3*	53,8 ± 1,4*	50,0 ± 1,6*
	после	42,9 ± 0,8	48,1 ± 0,9	54,2 ± 1,6	48,9 ± 0,9
3 – Раздражение электрическим током NRT (5–6 В, 20 с/сут) на фоне невроза	до	44,1 ± 0,9	48,7 ± 0,8	50,3 ± 1,6	48,4 ± 1,4
	после	42,4 ± 0,3	45,0 ± 0,5**	49,2 ± 0,7	43,2 ± 0,4**
4 – ЭМП, модулир. режим в альфа-диапазоне ЭЭГ (13–9 Гц) на фоне невроза (20 мин/сут)	до	42,8 ± 0,7	47,4 ± 1,2	49,0 ± 1,3	48,0 ± 0,9
	после	32,3 ± 0,4***	33,1 ± 0,7***	33,2 ± 0,9***	38,5 ± 0,4***
5 – ЭМП, непрерыв. режим при наличии электрода-«антенны» в NRT на фоне невроза (20 мин/сут)	до	43,8 ± 0,8	48,2 ± 1,3	52,0 ± 0,9	49,1 ± 1,4
	после	20,5 ± 0,1****	22,3 ± 0,7****	21,6 ± 0,1****	38,3 ± 0,6****

Примечание: CORT – кора головного мозга (височная область); HIP – гиппокамп; AB – базальное ядро амигдалы; NSL – латеральное ядро септума, NRT – ретикулярное ядро покрышки среднего мозга.

*, **, *** – $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по критерию Стьюдента, относительно периода «до».

*, **, *** – $p < 0,01$ по критерию Стьюдента относительно серий 1, 2, 3, 4 соответственно

Таблица 2

Сравнительная характеристика значений коэффициентов кросс-корреляций между спектрами мощности биопотенциалов сенсомоторной области коры и подкорковых структур в различных экспериментальных сериях

Серия № п/п Особенность эксперимента	Время оценки относительно 10 сут воздействия	КК между CORT и структурами				
		HIP	AB	NSL	ANA	ANP
1 – Контроль 1, ложные воздействия в условиях нормы	до	0,41 ± 0,2	0,40 ± 0,3	0,38 ± 0,1	0,40 ± 0,3	0,44 ± 0,1
	после	0,38 ± 0,3	0,34 ± 0,1	0,42 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,46 ± 0,2
2 – Контроль 2, ложные воздействия в условиях экспериментального невроза	до	0,81 ± 0,1*	0,90 ± 0,02*	0,68 ± 0,05*	0,77 ± 0,02*	0,89 ± 0,06*
	после	0,88 ± 0,08	0,89 ± 0,08	0,75 ± 0,1	0,78 ± 0,1	0,81 ± 0,1
3 – Раздражение электрическим током NRT (5–6 В, 20 с/сут) на фоне невроза	до	0,86 ± 0,06	0,87 ± 0,05	0,72 ± 0,08	0,75 ± 0,09	0,78 ± 0,07
	после	0,69 ± 0,05**	0,79 ± 0,08	0,53 ± 0,09**	0,66 ± 0,1	0,67 ± 0,09
4 – ЭМП, модулир. режим в альфа-диапазоне ЭЭГ (13–9 Гц) на фоне невроза (20 мин/сут)	до	0,79 ± 0,1	0,85 ± 0,07	0,77 ± 0,03	0,80 ± 0,06	0,86 ± 0,1
	после	0,50 ± 0,06**	0,61 ± 0,04**	0,60 ± 0,05*	0,58 ± 0,02**	0,61 ± 0,04**
5 – ЭМП, непрерыв. режим при наличии электрода-«антенны» в NRT на фоне невроза (20 мин/сут)	до	0,85 ± 0,07	0,88 ± 0,05	0,74 ± 0,02	0,79 ± 0,1	0,88 ± 0,1
	после	0,42 ± 0,13***	0,39 ± 0,2***	0,42 ± 0,05***	0,46 ± 0,09***	0,42 ± 0,09***

Примечание: *, **, *** – $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по критерию Стьюдента, относительно периода «до».

*, **, *** – $p < 0,01$ по критерию Стьюдента, относительно серий 1, 2, 3, 4 соответственно.

Наименование структур мозга (в соответствии с сокращениями) приведено в тексте и примечании к табл. 1.

ляризации. В этих случаях данные достоверно не различались, на этом основании в табл. 1 и 2 приводим только результаты серии 3. На фоне экспериментального невроза стимуляция NRT (5–6 В) по 20 с в день в течение 10 сут вызывала частичную нормализацию. Сила тока была выбрана именно такой, т.к. она вызывала слабую активацию NRT, что отражалось только в коре и давало возможность проявиться реципрокному отклику в структурах лимбического круга. Увеличение силы тока до 8–25 В приводило к активации во всех структурах. Важно отметить, что даже при 35 В реакция была иной, она не соответствовала изменениям, наблюдаемым при экспериментальном неврозе. Можно предположить, что в случае с раздражением NRT (5–6 В) основную роль сыграли реципрокные отношения между NRT и гиппокампом. Достоверная реакция ($p < 0,05$) в виде снижения индекса тэта-активности в серии 3 отмечена только в гиппокампе и септуме.

Более выраженный положительный эффект наблюдался в результате 10 сут облучения ежедневно по 20 мин преимущественно головы кролика ЭМП, в режиме свипирования частот в альфа-диапазоне ЭЭГ. Литературные данные показывают, что ЭМП, модулированное на частотах биотоков мозга, может повлиять на содержание этого частотного диапазона в ЭЭГ. Широко применяемая в психологической и клинической практике процедура биологической обратной связи способна повысить энергию альфа-диапазона, что влечет за собой снижение других частот (в частности, тэта-полосы). Для этой цели в физиотерапевтической практике используют ЭМП, модулированные в режиме плавного изменения частот в желаемом диапазоне ЭЭГ, главным образом, альфа. Результаты наших исследований (табл. 1) показывают достоверно большее (по сравнению с предыдущим вариантом воздействия) снижение энергии и уменьшение разброса частот тэта-диапазона у кроликов в состоянии экспериментального невроза. Положительные изменения наблюдали во всех анализируемых структурах, их значимость была выше ($p < 0,01$), что позволило достоверно различить серии между собой ($p < 0,01$).

Еще более выраженный положительный эффект по стабилизации тэта-активности мы получили в серии экспериментов с облучением ЭМП в условиях использования электрода-«антенны», вживленного в NRT (табл. 1). Важно отметить, что данное воздействие возвращало показатели тэта-активности к нормальным значениям. При этом уровень значимости был еще выше ($p < 0,001$) и результат серии 5 достоверно отличался от соответствующих показателей в сериях 3 и 4.

Сходные данные относительно эффективности воздействий были получены и при анализе коэффициентов кросс-корреляций (КК) между показателями суммарной биоэлектрической активности коры и подкорковых образований. Этот показатель свидетельствует о сходстве и различии биопотенциалов

различных структур головного мозга. Как было показано ранее [8], в коре и подкорковых образованиях при данном неврозе достоверно усиливается сходство биоэлектрических процессов в один и тот же момент времени. Этот показатель, как и предыдущий, имеет тенденцию к нормализации в результате корректирующих воздействий (табл. 2).

Результаты, приведенные в табл. 2, соответствуют данным табл. 1. У нормальных здоровых кроликов сходство биопотенциалов коры и подкорковых структур является незначимым (КК, главным образом, составляют 0,3–0,4). Ложные воздействия в данном случае не приводили к достоверным результатам (серия 1). При развитии экспериментального невроза сходство биопотенциалов в анализируемых структурах резко возрастает (КК возрастают до значений 0,7–0,9), что является достоверным и сохраняется после 10 сут ложных воздействий (серия 2).

Все три варианта предполагаемо корректирующих воздействий снижали КК, но в различной степени. Как и при оценке тэта-активности, минимальный и сходный результат получен в сериях с аминазином и с раздражением током микрополяризации NRT. Достоверные изменения отмечены, как и в случае тэта-активности, только в гиппокампе и септуме. Эти данные достоверно различали серии 3 и 2, однако показатели не достигали нормальных значений (серия 1).

В большей степени к ним приблизились значения КК, полученные в результате облучения головы кролика в режиме модуляции ЭМП в диапазоне альфа-ритмов ЭЭГ (серия 4). После 10 сут таких воздействий достоверное снижение КК наблюдалось во всех рассматриваемых комбинациях, что свидетельствовало о снижении сходства биопотенциалов в различных структурах мозга.

Практически полное возвращение к нормальным значениям по данному показателю отмечено в следующей серии с ЭМП в непрерывном режиме, но в условиях вживленного в NRT металлического электрода (серия 5). Полученные результаты достоверно отличались от всех серий, выполненных на кроликах, находящихся в состоянии экспериментального невроза (серии 2–4), и не отличались от соответствующих значений в условиях нормы.

Параллельно с биоэлектрической активностью головного мозга проводили анализ вегетативных и двигательных показателей. Его результаты представлены на рис. 1 и 2. Характерные для невроза высокие значения частоты дыхания и их разброс под влиянием воздействующих факторов (серии 3–5) несколько снизились, однако ни в одной из серий не достигли значений нормы (серия 1). Достоверные различия данных для периодов «до» и «после» наблюдали только в сериях 4 и 5 (соответственно, «альфа» и «эл.антен.» на рис. 1), с большей значимостью в последнем случае.

Анализ миограммы, которая в состоянии экспериментального невроза характеризовалась усилением отдельных произвольных всплесков (мышечных по-

Таблица 3

Количественная характеристика условных двигательных ответов за 50 применений условного стимула в % в течение двух недель после 10 сут воздействий в различных сериях

Период анализа после 10 сут воздействий	Процент условных двигательных ответов в экспериментальных сериях					
	Ложное воздействие, норма (серия 1)	Ложное воздействие, невроз (серия 2)	Аминазин 15мг/кг, в/м, 1р/день (серия 6)	Электр. раздр. NRT (серия 3)	ЭМП, непрерыв. режим + эл.-«антенна» в NRT (серия 5)	ЭМП, модулир. в альфа-диапазоне ЭЭГ (серия 4)
1-ая неделя	87 ± 1	21 ± 4	30 ± 6	45 ± 2*	53 ± 3*	58 ± 4*
2-ая неделя	86 ± 2	29 ± 4	28 ± 4	30 ± 5	40 ± 4	60 ± 4*

Примечание: Приведены средние данные за 50 применений условного сигнала в период тренировки условного рефлекса в течение 5 сут на первой и 5 сут – второй неделях.

* * – $p < 0,05$, относительно серий 1, 2, 3 и всех серий соответственно

дергиваний), представлен на рис. 2. У кроликов в состоянии нормы (серия K1) таких явлений практически не наблюдалось. В состоянии экспериментального невроза их количество достоверно увеличилось, о чем свидетельствует период до начала корректирующих воздействий (серии 2–5, период «до»). После 10 сут ложных процедур их количество (хотя и не достоверно) несколько возросло, тогда как при всех истинных воздействиях снизилось. Достоверным этот результат был только в серии с облучением ЭМП при наличии электрода-«антенны».

Наибольший интерес, конечно, представляли показатели условных двигательных ответов. Их анализировали в течение двух недель после сеанса процедур, направленных на купирование невротических нарушений. Как показано в табл. 3, в условиях нормы прочность условных реакций была высокой и практически одинаковой в первую и вторую неделю наблюдения в серии 1 (около 90 %). При экспериментальном неврозе эта величина значительно ($p < 0,01$) снизилась, сохраняясь такой и после ложных воздействий в серии 2 (21–29 %). Введение аминазина не привело к возникновению достоверных отличий от предыдущих значений (табл. 3, серия 6).

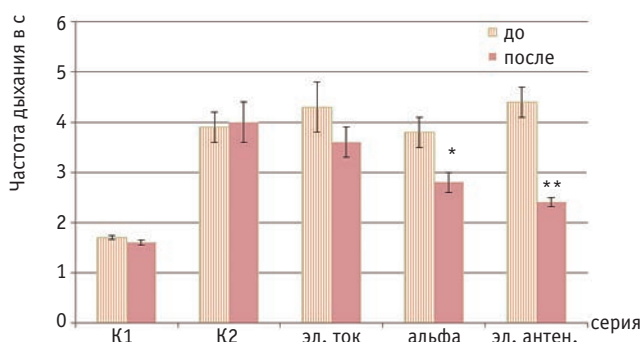


Рис. 1. Сравнительная характеристика изменения частоты дыхания до и после 10 сут воздействия в различных экспериментальных сериях. По оси ординат – частота дыхания в секунду (приведены средние значения за 50 интервалов анализа по 20 с у 5 кроликов в период 5 мин наблюдения до и после воздействий в различных сериях). По оси абсцисс – условное обозначение экспериментальных серий № п/п 1, 2, 3, 4, 5 в табл. 1 и 2.

*, ** – $p < 0,05$, $p < 0,005$ соответственно

Раздражение NRT током микрополяризации (серия 3), несмотря на слабые изменения по всем остальным показателям, в первую неделю после сеанса вызвало достоверное повышение количества правильных условных ответов (45 ± 2 % относительно 21 ± 4 %, $p < 0,05$). Однако во вторую неделю эта величина снизилась до 30 ± 5 %, что характерно для экспериментального невроза. Похожий результат наблюдали и при облучении ЭМП на фоне электрода-«антенны». Выделяется среди всех вариантов купирующих воздействий применение ЭМП, модулированного в режиме свипирования частот в альфа-диапазоне. Достоверное увеличение количества правильных ответов наблюдали в первую и вторую недели после 10 сут соответствующих процедур. Результаты второй недели достоверно отличают эту серию от всех остальных. Однако следует отметить, что ни одна из процедур, направленных на купирование нарушений, вызванных экспериментальным неврозом, не привела к нормализации условно-рефлекторной деятельности (серия 1).

Обсуждение

В литературе описаны различные модели экспериментального невроза у кроликов в оборонительной ситуации (работы И.П. Павлова, его учеников и после-

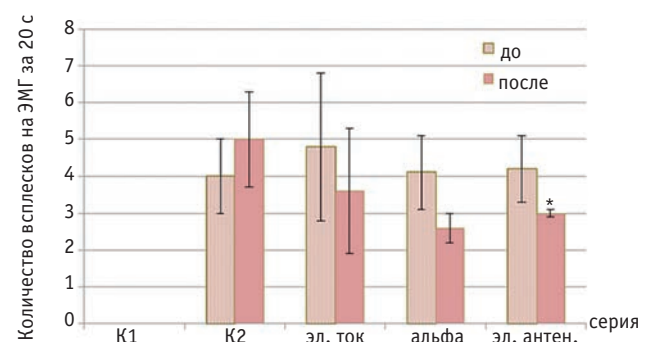


Рис. 2. Сравнительная характеристика количества всплесков на ЭМГ кролика в различных экспериментальных сериях. По оси ординат – среднее количество всплесков на миограмме в интервалах 20 с анализа (приведены средние значения за 50 интервалов анализа по 20 с у 5 кроликов в период 5 мин наблюдения до и после воздействий в различных сериях). По оси абсцисс – условные обозначения экспериментальных серий № п/п 1, 2, 3, 4, 5 в табл. 1 и 2.

* – $p < 0,05$

дователей). Показана возможность получения такой патологии путем сшибки или переделки сигнального значения условных раздражителей, при сочетании несогласованных ритмов, а также в процессе выработки следового электро-оборонительного рефлекса. Наша модель отличается от них своей причиной и, следовательно, механизмом возникновения нарушения. В основе – сильная эмоциональная реакция типа страха. При этом нарушение может возникнуть скорее (возможно, моментально), запечатлевается более ярко и сохраняется более длительно. При такой форме невроза корреляты в биоэлектрической активности мозга, дыхании и миограмме практически не описаны, тогда как их выявление может помочь в разработке методов купирования этого нарушения.

В нашем случае характер изменений в каждом (отдельно взятом) показателе не являлся специфическим, свойственным только данной форме экспериментального невроза [4–6]. В литературе широко отражен факт усиления тэта-диапазона ЭЭГ и частоты дыхания при повышении эмоционального напряжения, двигательного беспокойства, в стрессовых ситуациях [10–12 и др.]. Однако, в отличие от кратковременного эмоционального напряжения в норме, при экспериментальном неврозе животное пребывает в длительном эмоциональном напряжении, хроническом страхе перед болью. Высокие значения показателей сопровождались постоянной изменчивостью, что отразилось в больших погрешностях к средним значениям каждого из них. В анализируемой модели невротического нарушения параллельно с хаотичностью, наблюдаемой по показателям пневмограммы, ЭМГ и ЭЭГ, отмечено усиление сходства биоэлектрических процессов в коре и подкорковых структурах в один и тот же момент времени [8]. Усиление сходства биоэлектрических процессов в различных областях коры описано у людей, больных неврозом. По мнению М.Н. Ливанова [13], это можно объяснить созданием патодинамической структуры, которая включает в себя «заинтересованные» точки коры и подкорки и проявляется как доминанта. Создаются условия, облегчающие распространение возбуждающего процесса между этими структурами.

Попытки нивелировать возникшие нарушения основаны, прежде всего, на данных о механизме формирования и нарушения эмоциональных реакций. Хорошо известно, что лимбическая система во главе с гиппокампом, гипоталамические и амигдаларные структуры принимают в этом непосредственное участие [10, 12 и др.]. В биоэлектрической активности гиппокампа и амигдалы наблюдались наиболее интенсивные изменения частотных спектров. В наших экспериментах при неврозе (в отличие от нормы) большее число структур отвечало на раздражение переднего гипоталамуса и дорзального гиппокампа, подчеркивая заинтересованность этих структур в развитии данной патологии.

Известные реципрокные отношения между гиппокампом и NRT послужили основанием для стимуляции последней с целью снижения возбудимости гиппокампа. Как показано в настоящей работе, раздражение электрическим током NRT (5–6 В) в течение 10 сут по 20 с вызывало снижение проявления тэта-диапазона в гиппокампе и септуме, уровня сходства процессов между корой и этими структурами и величины хаотичности колебаний этих показателей. Однако эти величины не возвращались к норме, как и показатели дыхания, ЭМГ и двигательных рефлекторных ответов. В совокупности это может говорить только о положительной тенденции.

Вторая попытка изменить ситуацию, сложившуюся при экспериментальном неврозе, связана с использованием ЭМП нетепловой интенсивности в режиме модуляции в диапазоне альфа-ритмов ЭЭГ. Она основана, главным образом, на собственных многолетних исследованиях соответствующих биоэффектов [16]. Они доказывают, что данное воздействие ЭМП (конкретно взятые параметры) может провоцировать усиление альфа-активности в ЭЭГ и вызывать адаптационные реакции, соответствующие слабому раздражителю (охранительное торможение). Важно учитывать и тот факт, что после выключения эффект воздействия слабого ЭМП выше, чем эффект самого действия. Все это в совокупности может оказать положительное (купирующее) влияние на состояние невроза. В результате 10 сут соответствующих воздействий отмечены положительные достоверные изменения параметров биоэлектрической активности головного мозга, дыхания, ЭМГ и рефлекторной деятельности. Их, конечно, следует рассматривать как тенденцию, т.к. возвращения к нормальным значениям ни по одному из показателей не было. Тем не менее, этот способ заслуживает большего внимания еще и тем, что этот прием является неинвазивным и практически не имеет противопоказаний. Эту серию от всех остальных отличает и тот факт, что достоверная тенденция возрастания двигательных условных ответов сохранялась спустя 2 нед после облучения.

Возвращение к нормальным значениям (только по биоэлектрической активности гиппокампа) наблюдали в серии с ЭМП в условиях металлического электрода-«антенны» в NRT. По всем же остальным показателям (дыхание, ЭМГ, условные двигательные ответы) этого отмечено не было. Известно, что наличие металла может усилить действие ЭМП и вызвать появление тока микрополяризации в месте контакта металла с биологической тканью. Какой именно ток возникал в данном случае, и как он отличался от вышеописанного электрического тока, можно было судить только по отклику на ЭЭГ. Этот биологический индикатор практически был одним и тем же с некоторым ослаблением в серии с ЭМП. Поэтому возникает вопрос, что же явилось причиной большей эффективности в последнем случае? С одной стороны, мы имели дело с комбинированным воздействием – ЭМП и ток

микрополяризации. С другой, длительность воздействия увеличена с 20 с до 20 мин; наконец – бо́льшая интенсивность изменений после выключения ЭМП. Если при действии электрического тока эффект имеет место только в момент его экспозиции, исчезая после выключения, то в случае ЭМП он не только сохраняется после его отмены, но и увеличивается. Это явление неоднократно описано нами [16, 19, 20 и др.]. Тем не менее, и этот вариант следует считать только тенденцией, т.к. вызванные положительные реакции не были достаточными для нормализации рефлекторной деятельности и длительно не сохранялись.

В основе серии с аминазином – данные литературы о его благотворном терапевтическом эффекте в тех случаях, когда основу возбуждения составляют отрицательные эмоции страха, тревоги, агрессии [2, 10, 15]. Основной точкой приложения аминазина является, как известно, ретикулярная формация ствола головного мозга и, в частности, ее адренергические структуры. Угнетение активности последних под влиянием аминазина влечет за собой выключение значительной части восходящей стимуляции, имеющей отношение, главным образом, к ноцицептивным раздражениям и оборонительным реакциям. Поэтому при введении аминазина наблюдается ослабление эмоционального напряжения и тэта-активности в ЭЭГ, но (вместе с тем) и условных поведенческих оборонительных реакций. Аминазин избирательно подавляет лишь оборонительное мотивационное возбуждение, не затрагивая пищевого и ориентировочного [15]. Возможно, это и было причиной того, что в этой серии наблюдали достоверное (сравнимое с серией 3) снижение тэта-активности в биопотенциалах мозга и отсутствие изменений по всем остальным показателям. Более того, это – единственная серия, где не было значимых изменений в условной двигательной оборонительной реакции.

Заключение

Таким образом, приведенные результаты показывают возможность достоверного снижения невротических проявлений по отдельным показателям экспериментального невроза (тенденция к нормализации) у кроликов в результате ряда купирующих воздействий, направленных на подавление причины. В данном случае – это сильная эмоциональная реакция типа страха. Необходимо отметить, что в конкретных условиях проведения экспериментов, наибольшего внимания заслуживают данные с воздействием слабым ЭМП в режиме модуляции в диапазоне альфа-ритмов ЭЭГ по сравнению с сериями с электрическим током и аминазином. Полученные положительные результаты в каждой из серий могут рассматриваться только как накопление экспериментальных данных по сложной проблеме патологии и терапии неврозоподобных состояний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вейн А.М., Айрапетянц М.Г. Неврозы в эксперименте и клинике. – М.: Медицина. 1982. 271 с.
2. Каменецкий Д.А. Неврология и психотерапия (учебное пособие). – М.: Учебная литература. 2001. 215 с.
3. Абабков В.А., Исурина Г.Л., Мизинова Е.Б. Учение о неврозах. – СПб.: Изд-во СПбГУ. 2012. 175 с.
4. Лукьянова С.Н. Биоэлектрическая активность коры и некоторых подкорковых образований при экспериментальном неврозе // Ж. высш. нервн. деят. 1976. Т. 26. № 3. С. 539–547.
5. Lukyanova S.N. Über eine Komplexe Analyse bei der Erforschung der experimentellen neurose // In: Stress Neurose. – Berlin: Herz-Kreislauf. 1977. P. 251–259.
6. Лукьянова С.Н. Особенности электрической активности головного мозга при экспериментальном неврозе // Сб. «Неврозы в эксперименте и клинике». – М. 1982. С. 103–109.
7. Книпст И.Н., Лукьянова С.Н., Кориневский А.В. Соотношение поведенческих фаз «покой–активность» и характеристики пространственной организации потенциалов в экспериментальном неврозе // Ж. высш. нервн. деят. 1981. Т. 31. № 2. С. 296–305.
8. Лукьянова С.Н. Межцентральные взаимоотношения при экспериментальном неврозе // Ж. высш. нервн. деят. 1977. Т. 27. № 2. С. 345–347.
9. Хомская Е.Д. Нейропсихология эмоций: гипотезы и факты. // Вопросы психологии. 2002. № 4. С. 50–61.
10. Багирова Р.М. Влияние нейрохимических систем мозга на частотные спектры гиппокампального тета-ритма // Вестник Моск. гос. обл. ун-та. Серия: Естественные науки. 2014. № 5. С. 8–13.
11. Buzsak I.G., Moser E.I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal entorhinal system // Nature Neurosci. 2013. Vol. 16. P. 130–138.
12. Виноградова О.С. Гиппокамп и память. – М.: Наука. 1975. 333 с.
13. Ливанов М.Н. Пространственная организация процессов головного мозга. – М.: Наука. 1972. 89 с.
14. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – М.: Имедис. 1998. 656 с.
15. Данилова Н.Н., Крылова А.Л. Физиология высшей нервной деятельности. – М.: Учебная литература. 1997. 259 с.
16. Лукьянова С.Н. Электромагнитное поле СВЧ диапазона нетепловой интенсивности как раздражитель для центральной нервной системы. – М.: Из-во ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2015. 200 с.
17. Суворов К.Б., Василевский К.Н., Цыган В.К. Биоритмологическая диагностика действия слабых факторов // Сб. «Механизмы действия сверхмалых доз». 1995. С. 129.
18. Коновалов В.Ф., Буренко Б.Н., Кожакару А.Ф. Биорезонансная электроимпульсная терапия с помощью ЭМП // Матер. конф. «Проблемы электромагнитной безопасности человека. Фундаментальные и прикладные исследования». 1996. С. 128–129.
19. Лукьянова С.К., Рынсков В.В., Макаров В.П. Реакции нейронов сенсорной области коры головного мозга кролика на низкоинтенсивное импульсное СВЧ-излучение // Радиационная биология. 1995. Т. 35. № 1. С. 53–56.
20. Лукьянова С.Н. Определяющее значение исходного фона в нейроэффектах ЭМИ нетепловой интенсивности // Радиационная биология. 2003. Т. 43. № 5. С. 519–523.

DOI 10.12737/article_5926b628c107c6.46098964

Therapy of Experimental Neurosis in Rabbits by Using the Electromagnetic Field in Comparison with Electrical and Chemical Nature

S.N. Lukyanova, V.V. Uiba

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.
E-mail: lukyanovasn@yandex.ru

S.N. Lukyanova – Chief Scientific Researcher, Dr. Sc. Biol., Prof.;

V.V. Uiba – Head of Federal Medical Biological Agency of Russia, Dr. Sc. Med., Prof.

Abstract

Purpose: The comparison of data on the impact of different (estimate arresting) factors and related techniques on the condition of experimental neurosis in rabbits.

Neuroticism is based on a strong emotional reaction such as fear which provokes the development of experimental neurosis. As a result, disappearance of motor responses to an arbitrary signal was observed that accompanied by the randomness of frequency-amplitude characteristics of brain, muscles and breathing potentials.

Material and methods: Experiments were performed on rabbits in the experimental neurosis. Methods of its arresting were based on literature data about: reciprocal relations of the hippocampus and the midbrain reticular formation; the ratio of alpha- and theta-rhythms of EEG ranges; about antistress effect of weak EMF, reduction of emotional tension using chlorpromazine.

Accordingly, the techniques were: an electric stimulation of the transcranial direct current stimulation of the midbrain reticular formation (NRT); non-thermal EMF irradiation intensity in the modulation mode within the range of alpha EEG rhythms; EMF irradiation in the continuous mode in the presence of a metal electrode “antennas”, implanted in NRT; intramuscular administration of chlorpromazine.

Results: Each of the techniques (after 10 days) led in rabbits in the condition of experimental neurosis to reliable positive changes in bioelectric activity of brain, breathing, myogram. The degree of these changes was different. In all cases they were not stable and conditioned motor responses did not reach normal values. A minimal and similar result was obtained in series with chlorpromazine and the electric stimulation of the transcranial direct current stimulation of NRT. The most pronounced positive effect was observed as a result of the EMF irradiation, sweep-frequency mode in alpha EEG range. This technique deserves more attention because it is non-invasive and practically has no contra-indications. It is important to note that only in this series a positive tendency of recovery of motor conditioned responses that remained after 2 weeks after irradiation took place.

Conclusion: In the situation described above (model and exposure conditions) we can only speak about the tendency towards normalization. The results show the possibility of reliable reduction of neurotic manifestations of individual indicators experimental neurosis (a tendency towards normalization) in rabbits. In this case, there is a strong emotional reaction such as fear. It should be noted that the most effective variant of arresting impact is an EMF irradiation in the mode modulated in the alpha range of EEG. Positive results in each of the series can be seen as the accumulation of experimental data on the difficult problem of pathology and therapy status of neurosis.

Key words: *experimental neurosis, rabbits, indicators of violations, brain, bioelectrical activity, elektromyogram, breathing, factors and techniques for arresting*

REFERENCES

1. Vejn A.M., Ajrapetyants M.G. Nevrozy v ehksperimente i klinike. – M.: Medicina. 1982. 271 pp. (In Russian).
2. Kamenekij D.A. Nevrozologiya i psihoterapiya (uchebnoe posobie). – M.: Uchebnaya literatura. 2001. 215 pp. (In Russian).
3. Ababkov V.A., Isurina G.L., Mizinova E.B. Uchenie o nevrozah. – Spb.: Izd-vo SPBGU. 2012. 175 pp. (In Russian).
4. Lukyanova S.N. Bioelektricheskaya aktivnost' kory i nekotorykh podkorkovykh obrazovaniy pri ehksperimental'nom nevroze // Zh. vyssh. nervn. deyat. 1976. Vol. 26. № 3. P. 539–547. (In Russian).
5. Lukyanova S.N. Über eine Komplexe Analyse bei der Erforschung der experimentellen neurose // In: Stress Neurose. – Berlin: Herz-Kreislauf. 1977. P. 251–259.
6. Lukyanova S.N. Osobennosti ehlektricheskoy aktivnosti golovno mozga pri ehksperimental'nom nevroze // In: Nevrozy v ehksperimente i klinike. – M. 1982. P. 103–109. (In Russian).
7. Knipst I.N., Lukyanova S.N., Korinevskij A.V. Sootnoshenie povedencheskikh faz «pokoj-aktivnost'» i harakteristiki prostranstvennoy organizatsii potencialov v ehksperimental'nom nevroze // Zh. vyssh. nervn. deyat. 1981. Vol. 31. № 2. P. 296–305. (In Russian).
8. Lukyanova S.N. Mezhtsentral'nye vzaimootnosheniya pri ehksperimental'nom nevroze // Zh. vyssh. nervn. deyat. 1977. Vol. 27. № 2. P. 345–347. (In Russian).
9. Homskaya E.D. Nejropsihologiya ehmcocij: gipotezy i fakty. // Voprosy psihologii. 2002. № 4. P. 50–61. (In Russian).
10. Bagirova R.M. Vliyaniye nejrohimicheskikh sistem mozga na chasotnye spektry gippokampalnogo teta-ritma // Vestnik Mosk. gos. obl. un-ta. Seriya: Estestvennye nauki. 2014. № 5. P. 8–13. (In Russian).
11. Buzsak I.G., Moser E.I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal entorhinal system // Nature Neurosci. 2013. Vol. 16. P. 130–138.
12. Vinogradova O.S. Gippokamp i pamyat'. – M.: Nauka. 1975. 333 pp. (In Russian).
13. Livanov M.N. Prostranstvennaya organizatsiya processov golovno mozga. – M.: Nauka. 1972. 89 pp. (In Russian).
14. Garkavi L.H., Kvakina E.B., Kuz'menko T.S. Antistressornye reakcii i aktivatsionnaya terapiya. Reakciya aktivatsii kak put' k zdorov'yu cherez processy samoorganizatsii. – M.: Imedis. 1998. 656 pp. (In Russian).
15. Danilova N.N., Krylova A.L. Fiziologiya vyshej nervnoj deyatel'nosti. – M.: Uchebnaya Literatura. 1997. 259 pp. (In Russian).
16. Lukyanova S.N. Elektromagnitnoe pole SVCH diapazona neteplovoj intensivnosti kak razdrashitel' dlya central'noj nervnoj sistemy. – M.: Iz-vo FGBU GNC FMBC im. A.I. Burnazyana. 2015. 200 pp. (In Russian).
17. Suvorov K.B., Vasilevskij K.N., Tsygan V.K. Bioritmologicheskaya diagnostika dejstviya slabyyh faktorov // Sb. «Mekhanizmy dejstviya sverhmalyh doz». 1995. P. 129. (In Russian).
18. Konovalov V.F., Burenko B.N., Kozhakaru A.F. Biorezonansnaya ehlektroimpul'snaya terapiya s pomoshch'yu EHMP // Mater. konf. «Problemy ehlektromagnitnoj bezopasnosti cheloveka. Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya». 1996. P. 128–129. (In Russian).
19. Lukyanova S.K., Rynskov V.V., Makarov V.P. Reakcii nejronov sensomotornoj oblasti kory golovno mozga krolika na nizkointensivnoe impul'snoe SVCH-izlucheniye // Radiac. biol. Radioehkologiya. 1995. Vol. 35. № 1. P. 53–56. (In Russian).
20. Lukyanova S.N. Opredelyayushchee znachenie iskhodnogo fona v nejroehkhtakh EHMI neteplovoj intensivnosti // Radiac. biol. Radioehkologiya. 2003. Vol. 43. № 5. P. 519–523. (In Russian).

DOI 10.12737/article_5926b8549d17e4.90563872

**М.В. Бибикова¹, И.А. Спиридонова¹, А.Ф. Корыстова², Л.Н. Кублик²,
М.Х. Левитман², В.В. Шапошникова², Ю.Н. Корыстов²**

ЭКСТРАКТ ГРИБА *LECANICILLIUM LECANII* ПОДАВЛЯЕТ РАДИАЦИОННЫЙ АПОПТОЗ ТИМОЦИТОВ

1. ООО «ВИОРИН», Москва; 2. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Московская обл., Пущино.
E-mail: ykorystov@rambler.ru

М.В. Бибикова – ген. директор ООО «ВИОРИН», д.б.н.; И.А. Спиридонова – с.н.с., к.б.н.; А.Ф. Корыстова – с.н.с.;
Л.Н. Кублик – с.н.с., к.б.н.; М.Х. Левитман – с.н.с., к.б.н.; В.В. Шапошникова – с.н.с., к.б.н.; Ю.Н. Корыстов – зав. лаб., д.б.н.

Реферат

Цель: Исследовать влияние экстракта гриба *Lecanicillium lecanii* на активность 15-липоксигеназы (15-ЛО) и радиационный апоптоз тимоцитов крыс.

Материал и методы: Экстракт получали при обработке гриба *Lecanicillium lecanii* ацетоном. Ацетон удаляли, а осадок растворяли в этаноле. Тимоциты крыс Вистар подвергались воздействию рентгеновского излучения в дозе 6 Гр и инкубировали 6 ч в питательной среде. Апоптоз тимоцитов регистрировали по повреждению ядер и фрагментации ДНК. 15-ЛО выделяли из ретикулоцитов крыс Вистар. Активность 15-ЛО определяли по окислению линолевой кислоты.

Результаты: Экстракт гриба подавлял активность 15-ЛО. Концентрация экстракта, снижающая активность 15-ЛО на 50 % (IC_{50}) составила 15 мкг/мл. После облучения тимоцитов доля поврежденных ядер увеличивалась до 67 %. Добавление экстракта сразу после облучения снижало процент поврежденных ядер и фрагментацию ДНК в облученных тимоцитах. Эффект увеличивался с ростом концентрации экстракта, и при дозе экстракта 50 мкг/мл процент поврежденных ядер в облученных тимоцитах падал до контроля (16 %), а фрагментация ДНК снижалась до уровня ниже контрольного. IC_{50} экстракта по снижению повреждения ядер равна 6 мкг/мл.

Выводы: Полученные данные показывают, что экстракт гриба *Lecanicillium lecanii* содержит эффективный ингибитор 15-ЛО.

Ключевые слова: апоптоз, тимоциты, радиация, ингибиторы, 15-липоксигеназа

Поступила: 14.06.2017. Принята к публикации: 19.04.2017

Введение

Одним из существенных факторов, осложняющих успешную лучевую терапию опухолей, является пострadiационный иммунодефицит, обусловленный гибелью лимфоидных клеток. Особенно чувствительны к облучению тимоциты – предшественники зрелых Т-клеток. Облучение инициирует в них гибель по типу апоптоза. Известно, что продукты 15-липоксигеназы (15-ЛО) необходимы для запуска апоптоза при некоторых воздействиях в клетках разных типов [1, 2]. Радиационный апоптоз тимоцитов подавляется общим ингибитором липоксигеназ нордигидрогваяретовой кислотой (НДГК) [3–5], но не специфическими ингибиторами 5 и 12-липоксигеназ [3]. Показана активация 15-ЛО в течение часа после облучения [6].

Многие микромицетные грибы продуцируют соединения с высокой гипополипидемической, кардиотоксической, иммуносупрессивной и другими активностями. Ранее показано, что экстракт гриба *Lecanicillium lecanii* проявляет высокую антиоксидантную активность [7]. Было также отмечено, что линолевая кислота, исходно содержащаяся в экстракте, не окислялась, что позволило предположить наличие в экстракте ингибитора окисления полиненасыщенных жирных кислот, возможно, ингибитора 15-ЛО.

Для проверки этого предположения в данной работе изучено влияние экстракта на активность 15-ЛО. В случае ингибирования экстрактом 15-ЛО планировалось исследование влияния экстракта на радиационный апоптоз тимоцитов.

Материал и методы

Культуру гриба *Lecanicillium lecanii* выращивали и хранили на агаризованной среде Райстрика. Для оценки биологической активности культуры растили в условиях глубинного культивирования в колбах на 750 мл, со 100 мл питательной среды А-9 с круговым вращением 180 об/мин в течение 14 сут. Биомассу микроорганизмов отделяли центрифугированием. Мицелий дважды экстрагировали 5 объемами (относительно объема осадка) ацетона в течение 30 мин. Ацетоновые экстракты объединяли и удаляли растворитель до водного остатка. Водный остаток встряхивали в делительной воронке с равным объемом хлороформа и отделяли реэкстракт в хлороформе от водной фазы. Растворитель удаляли на вакуум-выпарной установке (ИР-1) при 45 °С. Сухой экстракт растворяли в этаноле в концентрации 13 мг сухого экстракта на 1 мл этанола, и из этого матричного раствора готовили необходимые для опытов водные растворы.

Тимоциты выделяли от крыс-самцов линии Вистар с массой тела 130–150 г. Для этого извлеченный тимус помещали в раствор Хенкса с 10 ммоль/л HEPES (Sigma, США), pH 7,4 при 37 °С и протирали через капроновый фильтр, смачивая его средой. Клетки отмывали центрифугированием в течение 5 мин при 700 g и суспендировали в среде RPMI 1640 (Sigma, США) с гентамицином без добавления сыворотки. Тимоциты ($1,5 \cdot 10^7$ кл/мл) помещали в среду RPMI 1640 с 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma, США), 10 ммоль/л HEPES, 10 мкг/мл гентамицина и инкубировали в чашках Петри ($V = 3$ мл) при 37 °С в течение 6 ч. Перед инкубацией клетки облучали и добавляли в

культуру экстракт гриба *Lecanicilium lecanii*. Облучение проводили на рентгеновской установке РУТ-250-15-1 при мощности дозы 1,12 Гр/мин, напряжении 200 кВ, силе тока 20 мА, фильтры 1 мм Al и 1 мм Cu, фокусное расстояние 37 см, при комнатной температуре.

Повреждение ядер тимоцитов оценивали по конденсации хроматина (пикноз) и фрагментации ядра [3]. Клетки фиксировали смесью уксусной кислоты с этанолом (1/3) и окрашивали по Гимзе. Частоту повреждения ядер оценивали под микроскопом при 600-кратном увеличении на 500–600 клеток в препарате.

Распределение клеток по фазам клеточного цикла исследовали с помощью проточного цитометра (Partec, Германия). Клетки фиксировали 70 % этанолом, переносили в фосфатный буфер (рН 7,2) и окрашивали Hoechst 33258 (Serva, Германия), 2 мкг/мл, 5 мин. Флюоресценцию возбуждали излучением с $\lambda = 450$ нм. Для получения гистограммы распределения клеток по содержанию ДНК измеряли 20–50 тыс. клеток. Апоптозными считали клетки с субдиплоидным набором ДНК – фаза суб.G₁.

15-ЛО выделяли из ретикулоцитов крыс, содержащих большое её количество [8]. Ретикулоциты лизировали обработкой дистиллированной водой. Белок осаждали высаливанием сульфатом аммония в течение 2 час, добавляя его в супернатант до 55 % насыщения, затем центрифугировали при 10000 g, 20 мин и отделяли белковый осадок. Осадок растворяли в 0,1 моль/л КН₂РO₄ и диализовали против раствора этого же буфера. Гемоглобин при используемой концентрации сульфата аммония практически не высаливался, оставаясь в растворе, т.е. происходило разделение 15-ЛО (осадок) и гемоглобина. Концентрацию белка определяли спектрофотометрически по поглощению при 260 и 280 нм по формуле $C \text{ (мг/мл)} = (E_{280} \cdot 1,5) - (E_{260} \cdot 0,76)$ [9]. Активность 15-ЛО определяли по методу [8]. Реакционная смесь (2 мл) содержала 0,5 ммоль/л линолевой кислоты (Sigma, США), 0,07 % дезоксихолата Na (DIAM, Германия), 5 % этанола в 0,1 моль/л калий фосфатном буфере рН 7,4. При быстром перемешивании добавляли раствор белка, выделенный из ретикулоцитов. Регистрировали увеличение поглощения при 234 нм (A₂₃₄/мин) на спектрофотометре Perkin-Elmer (М-40) при температуре 2–4 °С и постоянном перемешивании.

Опыты были выполнены не менее чем в трёх повторностях. Данные, представленные на рисунках, – это средние значения $\pm$ стандартные отклонения. Статистический анализ проведен с помощью парного *t*-теста Стьюдента. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Экстракт гриба ингибирует 15-ЛО. Концентрация экстракта, снижающая активность 15-ЛО на 50 % (IC₅₀), составляет 15 мкг/мл. Для НДГК IC₅₀ = 0,27 мкг/мл. Бóльшая по сравнению с экстрактом активность НДГК (в 55 раз) не свидетельствует о низкой эффективности

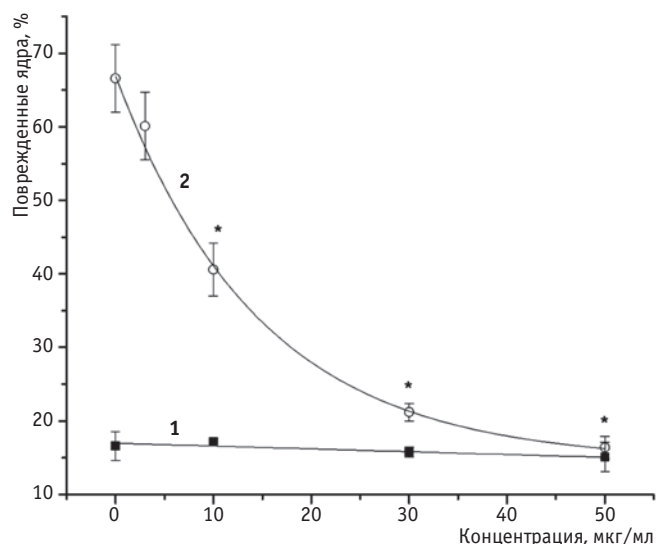


Рис. 1. Влияние экстракта гриба *Lecanicilium lecanii* на повреждение ядер в контрольных (1) и облучённых в дозе 6 Гр (2) тимоцитах крыс. По оси ординат – процент клеток с повреждёнными ядрами; по оси абсцисс – концентрация экстракта. * $p < 0,05$ относительно процента повреждённых ядер в облучённых без экстракта клетках

ингибитора 15-ЛО в экстракте, поскольку НДГК – чистый препарат, а ингибитор из экстракта не очищен.

Данные, представленные на рис. 1, показывают, что после облучения тимоцитов в дозе 6 Гр через 6 ч инкубации ядра повреждены в 67 % клеток. При добавлении в среду инкубации сразу после облучения экстракта гриба *Lecanicilium lecanii* процент повреждённых ядер снижается. При концентрации экстракта 50 мкг/мл повреждение ядер достигает контрольного уровня, а IC₅₀ экстракта равно 6 мкг/мл. Проточная цитометрия (табл.) также показывает, что при концентрации экстракта 50 мкг/мл доля апоптозных клеток (суб. G₁) в облучённом варианте снижается до уровня даже ниже контрольного. Эта концентрация экстракта существенно снижает апоптоз также в контрольных

Таблица

Влияние экстракта на распределение тимоцитов по содержанию ДНК в контроле и после облучения в дозе 6 Гр

Вариант опыта	Процент клеток с содержанием ДНК, соответствующий фазам клеточного цикла:			
	Суб.G ₁	G ₁	S	S+G ₂
Контроль	12,3 $\pm$ 3,0	65,0 $\pm$ 1,5	19,4 $\pm$ 4,0	3,5 $\pm$ 1,0
+экстракт, 30 мкг/мл	1,5 $\pm$ 1,0*	80,5 $\pm$ 1,0*	15,0 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,5
+экстракт, 50 мкг/мл	1,5 $\pm$ 1,0*	81,5 $\pm$ 1,0*	14,0 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,5
6 Гр	50,0 $\pm$ 1,5*	35,0 $\pm$ 1,0*	11,0 $\pm$ 1,5*	4,0 $\pm$ 0,5
6 Гр+экстракт, 3 мкг/мл	57,0 $\pm$ 1,0	29,5 $\pm$ 0,5	9,5 $\pm$ 0,5	4,0 $\pm$ 0,5
6 Гр+экстракт, 10 мкг/мл	19,0 $\pm$ 6,0**	62,0 $\pm$ 1,5**	15,5 $\pm$ 5,0	3,5 $\pm$ 1,0
6 Гр+экстракт, 30 мкг/мл	5,5 $\pm$ 2,5**	78,5 $\pm$ 1,0**	13,0 $\pm$ 1,5	3,0 $\pm$ 0,5
6 Гр+экстракт, 50 мкг/мл	3,5 $\pm$ 1,0**	80,0 $\pm$ 1,5**	13,5 $\pm$ 1,0	3,0 $\pm$ 0,5

Примечание:

* – $p < 0,05$ относительно процента клеток с соответствующим содержанием ДНК в контроле.

** – $p < 0,05$ относительно процента клеток с соответствующим содержанием ДНК в облучённых тимоцитах

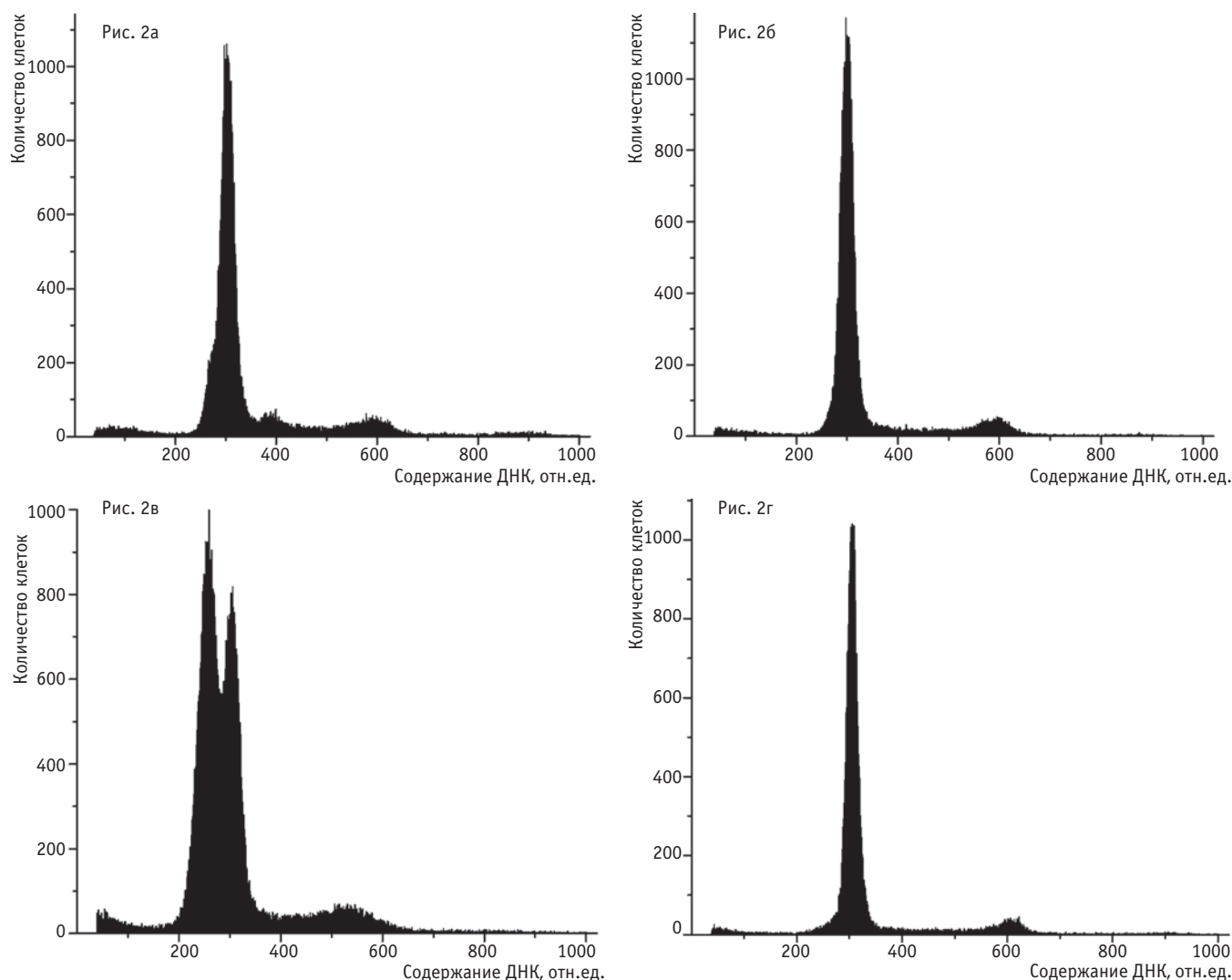


Рис. 2. Гистограммы распределения тимоцитов по содержанию ДНК в контрольных тимocyтах без обработки экстрактом (а) и после обработки 50 мкг/мл экстракта (б), в облученных в дозе 6 Гр (в), облучённых и обработанных 50 мкг/мл экстракта (г). По оси ординат – количество клеток с соответствующим содержанием ДНК; по оси абсцисс – содержание ДНК в клетках

timoцитах. Как в контрольных, так и в облучённых клетках экстракт увеличивает долю клеток в фазе G_1 . В контроле при действии экстракта понижается доля клеток в фазе S. Увеличение доли клеток в G_1 и снижение в фазе синтеза ДНК (S) указывает на цитостатический эффект экстракта.

На рис. 2 приведены примеры гистограмм распределения тимоцитов по содержанию ДНК в контрольных тимocyтах без экстракта (2а) и после воздействия экстракта, 50 мкг/мл (2б), в облучённых в дозе 6 Гр (2в) и облучённых после воздействия экстракта, 50 мкг/мл (2г). Из представленных гистограмм видно, что экстракт в дозе 50 мкг/мл полностью предотвращает индуцированную облучением фрагментацию ДНК в тимocyтах.

Таким образом, ингибитор 15-ЛО из экстракта гриба *Lecanicilium lecanii* подавляет радиационный апоптоз тимоцитов в интервале концентраций, в котором он проявляет ингибирующую 15-ЛО активность. В контрольных тимocyтах экстракт также подавляет апоптоз, вызванный окислительным стрессом при их инкубации *in vitro* и, по-видимому, тоже связанный с активностью 15-ЛО.

Выводы

1. Экстракт гриба *Lecanicilium lecanii* содержит эффективный ингибитор 15-ЛО.
2. Экстракт гриба *Lecanicilium lecanii* подавляет радиационный апоптоз тимоцитов в интервале концентраций, в котором он проявляет ингибирующую 15-ЛО активность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maccarrone M., Ranalli M., Bellincampi L. et al. Activation of different lipoxygenase isozymes induces apoptosis in human erythroleukemia and neuroblastoma cells // Biochem. Biophys. Res. Com. 2000. Vol. 272. № 2. P. 345–350.
2. Sandstrom P.A., Pardi D., Tebbey P.W. et al. Lipid hydroperoxide-induced apoptosis: lack of inhibition by Bcl-2 over-expression // FEBS Lett. 1995. Vol. 365. № 1. P. 66–70.
3. Гриченко О.Е., Шапошникова В.В., Левитман М.Х. и соавт. Исследование роли липоксигеназ в радиационном апоптозе тимоцитов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 1. С. 27–31.
4. Матышевская О.П., Пастух В.Н., Солодушко В.А. Ингибирование липоксигеназной активности снижает индуцированную радиацией фрагментацию ДНК лимфоцитов // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. № 2–3. С. 282–286.

5. Shaposhnikova V.V., Dobrovinskaya O.R., Eidus L.Kh., Korystov Y.N. Dependence of thymocyte apoptosis on protein kinase C and phospholipase A₂ // FEBS Lett. 1994. Vol. 348. № 3. P. 317–319.
6. Гриченко О.Е., Пушин А.С., Шапошникова В.В. и соавт. Исследование активности 15-липоксигеназы в тимocyтах после облучения // Изв. АН. Серия биол. 2004. № 5. С. 1–5.
7. Пужевская Т.О., Бибилова М.В., Грамматикова Н.Э., Катлинский А.В. Влияние природных гиполлипидемических соединений на формирование биоплёнок штаммами рода *Pseudomonas* // Антибиотики и химиотерапия. 2009. Т. 54. № 1. С. 10–13.
8. Rapoport S.M., Schewe T., Wiesner R. et al. Purification, characterization and biological dynamics of the lipoxygenase; its identity with the respiratory inhibitors of the reticulocyte // Eur. J. Biochem. 1979. Vol. 96. № 3. P. 545–561.
9. Мешкова Н.П., Северин С.Е. Практикум по биохимии. – М.: МГУ. 1979. 430 с.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2017. Vol. 62. № 3

Radiation Biology

DOI 10.12737/article_5926b8549d17e4.90563872

Extract of *Lecanicillium Lecanii* Fungus Suppress Thymocyte Apoptosis after Irradiation

M.V. Bibikova¹, I.A. Spiridonova¹, A.F. Korystova², L.N. Kublik², M.Kh. Levitman²,
V.V. Shaposhnikova², Yu.N. Korystov²

1. LLC «VIORIN», Moscow, Russia; 2. Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Moscow region, Pushchino. Russia. E-mail: ykorystov@rambler.ru

M.V. Bibikova – General Director LLC «VIORIN», Dr. Sc. Biol.; I.A. Spiridonova – Senior Researcher, PhD Biol.; A.F. Korystova – Senior Researcher; L.N. Kublik – Senior Researcher, PhD Biol.; M.Kh. Levitman – Senior Researcher, PhD Biol.; V.V. Shaposhnikova – Senior Researcher, PhD Biol.; Yu.N. Korystov – Head of Lab., Dr. Sc. Biol.

Abstract

Purpose: The effects of *Lecanicillium lecanii* fungus extract on 15-lipoxygenase activity and rat thymocyte apoptosis after irradiation were studied.

Material and methods: *Lecanicillium lecanii* fungus was extracted with acetone then acetone was evaporated and sediment was dissolved in ethanol. Wistar rat thymocytes were irradiated with X-rays at a dose of 6 Gy and incubated 6 h in nutrition medium. Apoptosis of thymocytes was recorded by nucleus damage and DNA fragmentation. 15-lipoxygenase activity was determined with linoleic acid oxidation.

Results: Fungus extract suppressed 15-lipoxygenase activity. Extract concentration that inhibited 15-lipoxygenase activity by 50 % (IC₅₀) = 15 µg/ml. It was shown that the share of damaged nuclei increased to 67 % after irradiation of thymocytes. The addition of the extract immediately after irradiation decreased the percent of damaged nuclei and DNA fragmentation in irradiated thymocytes. The effect increased with growth of extract concentration and in a dose of the extract 50 µg/ml percent of damaged nuclei in irradiated thymocytes decreased to control (16 %) and DNA fragmentation up to level below controlling one. IC₅₀ of extract on nucleus damage was 6 µg/ml.

Conclusion: These data show that *Lecanicillium lecanii* fungus extract contains effective 15-lipoxygenase inhibitor.

Key words: apoptosis, thymocytes, radiation, inhibitors, 15-lipoxygenase

REFERENCES

1. Maccarrone M., Ranalli M., Bellincampi L. et al. Activation of different lipoxygenase isozymes induces apoptosis in human erythroleukemia and neuroblastoma cells // Biochem. Biophys. Res. Com. 2000. Vol. 272. № 2. P. 345–350.
2. Sandstrom P.A., Pardi D., Tebbey P.W. et al. Lipid hydroperoxide-induced apoptosis: lack of inhibition by Bcl-2 over-expression // FEBS Lett. 1995. Vol. 365. № 1. P. 66–70.
3. Grichenko O.E., Shaposhnikova V.V., Levitman M.H. et al. Issledovanie roli lipoksigenaz v radiacionnom apoptoze timocitov // Radiac. biol. Radioehkologiya. 2004. Vol. 44. № 1. P. 27–31. (In Russian).
4. Matyshevskaya O.P., Pastukh V.N., Solodushko V.A. Ingibirovanie lipoksigenaznoj aktivnosti snizhaet inducirovannuyu radiaciej fragmentaciju DNK limfocitov // Radiac. biol. Radioehkologiya. 1999. Vol. 39. № 2–3. P. 282–286. (In Russian).
5. Shaposhnikova V.V., Dobrovinskaya O.R., Eidus L.Kh., Korystov Yu.N. Dependence of thymocyte apoptosis on protein kinase C and phospholipase A₂ // FEBS Lett. 1994. Vol. 348. № 3. P. 317–319.
6. Grichenko O.E., Pushin A.S., Shaposhnikova V.V. et al. Issledovanie aktivnosti 15-lipoksigenazy v timocitah posle oblucheniya // Izv. AN. Seriya biol. 2004. № 5. P. 1–5. (In Russian).
7. Puzhevskaya T.O., Bibikova M.V., Grammatikova N.E., Katlinskij A.V. Vliyanie prirodnyh gipolipidemicheskikh soedinenij na formirovanie bioplyonok shtammami roda *Pseudomonas* // Antibiotiki i himioterapiya. 2009. Vol. 54. № 1. P. 10–13. (In Russian).
8. Rapoport S.M., Schewe T., Wiesner R. et al. Purification, characterization and biological dynamics of the lipoxygenase; its identity with the respiratory inhibitors of the reticulocyte // Eur. J. Biochem. 1979. Vol. 96. № 3. P. 545–561.
9. Meshkova N.P., Severin S.E. Praktikum po biohimii. – M.: MGU. 1979. 430 pp. (In Russian).

DOI 10.12737/article_5926ba3abab313.72306829

**С.В. Царев¹, Н.И. Ильина¹, Л.В. Лусс¹, С.М. Шве́ц¹, В.Л. Присяжнюк¹,
М.Ф. Никонова¹, С.В. Климова¹, С.М. Киселев², О.Е. Ким³**

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГО- И ИММУНОПАТОЛОГИИ ПЕРСОНАЛА ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ОБРАЩЕНИЮ С РАДИОАКТИВНЫМИ ОТХОДАМИ

1. Институт иммунологии ФМБА России. Москва. E-mail: sv.tsarev@nrcc.ru; 2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 3. Медико-санитарная часть №100 ФМБА России

С.В. Царев – в.н.с., д.м.н.; Н.И. Ильина – зам. директора, д.м.н., проф.; Л.В. Лусс – зав. отделением, д.м.н., проф.;

С.М. Шве́ц – с.н.с., к.м.н.; В.Л. Присяжнюк – аллерголог-иммунолог, к.м.н.; М.Ф. Никонова – с.н.с., к.б.н.;

С.В. Климова – с.н.с., к.б.н.; С.М. Киселев – зав. лаб., к.б.н.; О.Е. Ким – начальник МСЧ №100 ФМБА России

Реферат

Цель: Оценка состояния здоровья, клинико-лабораторных, иммунологических и аллергологических показателей персонала Дальневосточного центра по обращению с радиоактивными отходами (ДВЦ «ДальРАО» ФГУП «РосРАО»).

Материал и методы: Использовались клинико-лабораторные, аллергологические, иммунологические, статистические методы исследования. Обследовано 102 работника ДВЦ «ДальРАО». Исследуемый персонал был разделен на 2 группы. 1 группа – 56 чел. с накопленной дозой ионизирующего облучения, связанной с профессиональной деятельностью на предприятии, от 11 до 45 мЗв, в т.ч. 26 чел., до работы на предприятии служивших на атомных подводных лодках ВМФ (подгруппа 1А). Вторая группа – 46 чел., не имевших профессионального контакта с техногенными источниками ионизирующего излучения.

Результаты: Средние показатели системы иммунитета у работников предприятия оказались в рамках нормальных значений. Однако у 10 пациентов были выявлены нарушения в клеточном звене иммунитета: 1 группа – 6 чел., 2-я – 4. У четырех – в гуморальном звене (продукция IgA, M, G, кроме IgE): по 2 чел. из каждой группы. У 9 чел. 1 группы и 5 чел. 2-й группы выявлено повышение уровня общего IgE без наличия аллергического заболевания (АЗ) и при отрицательных кожных тестах, что также может свидетельствовать о дисфункции иммунной системы. АЗ выявлены у 22 чел. (21,6 %): 19,7 % в 1-й группе и 23,9 % во 2-й. При специфическом аллергообследовании положительные кожные тесты с атопическими аллергенами были выявлены у 24 (23,5 %) работников (16,1 % в 1 группе, 15,4 % в подгруппе 1А, 32,6 % во 2 группе). Из 24 чел., имевших положительные кожные тесты, клинических симптомов АЗ не было у 9 (латентная сенсибилизация). У большинства пациентов АЗ выявлены впервые, что может быть обусловлено отсутствием специалиста аллерголога-иммунолога в штате Медсанчасти (МСЧ), осуществляющей наблюдение за персоналом.

Выводы: Клинические или лабораторные признаки дисфункции иммунной системы выявлены у 41,2 % работников ДВЦ «ДальРАО». Наиболее частым клиническим проявлением дисфункции являются АЗ. Существенных различий в иммунном и аллергическом статусе персонала, контактирующего с техногенными источниками ионизирующего излучения, и остальными работниками предприятия не выявлено (39,3 % в 1 группе, в т.ч. 38,5 % в группе 1А и 43,5 % – во 2-й). Особенность клинического течения АЗ – преобладание стертой клинической картины и легких форм, что приводит к гиподиагностике аллергии. Учитывая высокий уровень выявленной иммунной дисфункции, а также сложные для диагностики проявления аллергии, целесообразно введение аллерголога-иммунолога в штат МСЧ.

Ключевые слова: персонал, профессиональное обучение, аллергические заболевания, иммунный статус, состояние здоровья, радиоактивные отходы

Поступила: 08.02.2017. Принята к публикации: 19.04.2017

Введение

Защита человека от внешней и внутренней антигенной агрессии (чаще всего инфекции) и сохранение постоянства внутренней среды организма осуществляются иммунной системой путём распознавания и элиминации из организма чужеродных веществ как эндогенного (клетки, изменённые вирусами, ксенобиотиками, злокачественные клетки и т.д.), так и экзогенного происхождения. Выполняет эту функцию иммунная система с помощью факторов врождённого и приобретённого (или адаптивного) иммунитета. Нарушения функционирования иммунной системы могут проявляться в виде снижения уровня иммунного ответа, появления аутоиммунной агрессии, развития аллергии. В результате это приводит к появлению инфекционных, аллергических, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Как отмечается в докладе НКДАР ООН [1], изучение возможных механизмов, приводящих к изменениям в иммунной системе после воздействия ионизирующего излучения, представляет собой область, которая в последнее время не была тщательно

оценена. При этом констатируется, что радиационно-индуцированные изменения в иммунном ответе, по-видимому, зависят в большей степени от накопленной дозы, индивидуальной генетической конституции и сохраняются в отдаленный период времени. Высокие дозы радиации вызывают иммуносупрессию, в основном, за счет разрушения функциональных клеток, при низких дозах эффекты ионизирующего излучения могут носить как супрессивный, так и стимулирующий характер. Отмечается значительное увеличение частоты выявления аллергических заболеваний и клинических проявлений иммунной недостаточности у лиц, облученных в дозе свыше 0,25 Гр [2]. В то же время были получены данные, что большинство радиационно-индуцированных клеточных реакций протекает практически при отсутствии порога, с нарастанием эффекта при увеличении дозы. Таким образом, вопрос о том, как радиационно-индуцированные изменения в иммунной системе могут повлиять на здоровье человека, остается открытым, а проблема идентификации и оценки влияния на состояние здоровья хронических воздействий малой интенсивности является, без сомнения, актуальной [3].

В настоящей работе представлены результаты иммунологических исследований персонала Дальневосточного центра по обращению с радиоактивными отходами (филиала Федерального государственного унитарного предприятия «Предприятие по обращению с радиоактивными отходами «РосРАО» (ДВЦ «ДальРАО» – филиал ФГУП «РосРАО»).

Основная деятельность предприятия связана с обращением с отработанным ядерным топливом (ОЯТ), твердыми и жидкими радиоактивными отходами (РАО), накопленными в процессе деятельности Военно-морского флота России и образующимися при утилизации атомных подводных лодок и надводных кораблей с ядерными энергетическими установками. С момента создания предприятия на Федеральное медико-биологическое агентство РФ были возложены полномочия и обязательства по надзору за состоянием радиационной безопасности на предприятии и медико-санитарному обеспечению персонала и населения, проживающего в районе расположения предприятия [4].

Проведено иммунологическое обследование персонала следующих объектов предприятия ДВЦ «ДальРАО» отделения «Фокино»: пункта временного хранения (ПВХ) ОЯТ и РАО в бухте Сысоева (ПВХ 6. Сысоева) и пункта долговременного хранения реакторных отсеков (ПДХ РО м. Устричный). На объекте ПВХ 6. Сысоева проводятся радиационно-опасные работы по обращению с ОЯТ и РАО (сортировка, контейнерирование, прием, временное хранение и передача для переработки в промышленность) [5]. На предприятии ПДХ РО м. Устричный проводятся радиационно-опасные работы (газо-сварочные) по разделке блоков утилизированных атомных подводных лодок, их контейнерированию и подготовке к долговременному хранению.

Материал и методы

Проведено обследование 102 работников ДВЦ «ДальРАО», в т.ч. 56 чел. с накопленной дозой ионизирующего излучения, связанной с профессиональной деятельностью на предприятии, от 11 до 45 мЗв [6].

Клинико-лабораторные методы использовались при проведении ежегодных медицинских осмотров персонала предприятия. Они включали в себя анализ гемограммы, биохимический анализ крови, осмотр специалистов (кардиолог, терапевт в динамике, невропатолог, ЛОР, окулист, эндокринолог и др. по показаниям).

Рентгенологические методы: Рентгенография грудной клетки, рентгенография придаточных пазух носа (по показаниям) и другие.

Функциональные и инструментальные методы: ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы и др. по показаниям.

Для оценки иммунного и аллергического статусов были использованы скрининг-анкетирование и специфические иммунологические и аллергологические методы.

Скрининг-анкетирование. Для раннего выявления АЗ и иммунной недостаточности использовалось анкетирование с последующей консультацией врача аллерголога-иммунолога. Проведение скрининг-анкетирования проводилось с использованием скрининг-анкет для доклинической диагностики иммунной недостаточности и АЗ, разработанных в Институте иммунологии ФМБА России.

Аллергологические методы обследования включали сбор аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза, постановку кожных прик-тестов с различными аллергенами (бытовыми – домашняя пыль, клещи *Dermatophagoides*, библиотечная пыль; эпидермальными – аллергены кошки, собаки; пыльцевыми – пыльца деревьев, злаков, сложноцветных и маревых), определение уровня общего IgE в сыворотке крови.

Иммунологические методы. Основной задачей иммунодиагностики была идентификация того звена иммунной системы, нарушение которого ведёт к развитию патологического процесса. Для оценки иммунного статуса работников в гепаринизированной венозной крови определяли абсолютное и процентное содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов, NK-клеток. Кроме того, в сыворотке крови определяли уровень иммуноглобулинов классов А, М и G, а также общего иммуноглобулина Е.

Из крови получали лейкоцитарную взвесь на 1 %-м растворе желатина. После отмывания выделенных клеток в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) в 96-луночных планшетах ставили тест иммунофлуоресценции с использованием соответствующих моноклональных антител, меченных флуоресцеин-5-изоционатом (ФИТЦ, Molecular probes): CD3-FITC, CD4-FITC, CD8-FITC, CD19-FITC, CD16-FITC (ООО «Сорбент»). Лимфоциты инкубировали с данными моноклональными антителами 30 мин при 4 °С, затем отмывали ФСБ, лизировали эритроциты лизирующим буфером и снова отмывали ФСБ. После фиксации 1 %-м параформальдегидом (Sigma) пробы анализировали на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto (Becton Dickinson, США).

Уровень иммуноглобулинов классов А, М и G оценивали по Манчини с помощью соответствующей тест-системы, а общего иммуноглобулина класса Е – с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора общего IgE-ИФА «Хема» (Москва).

Статистические методы. Результаты исследования обрабатывались с использованием методов математической статистики с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (Stat Soft Inc., США, 2001).

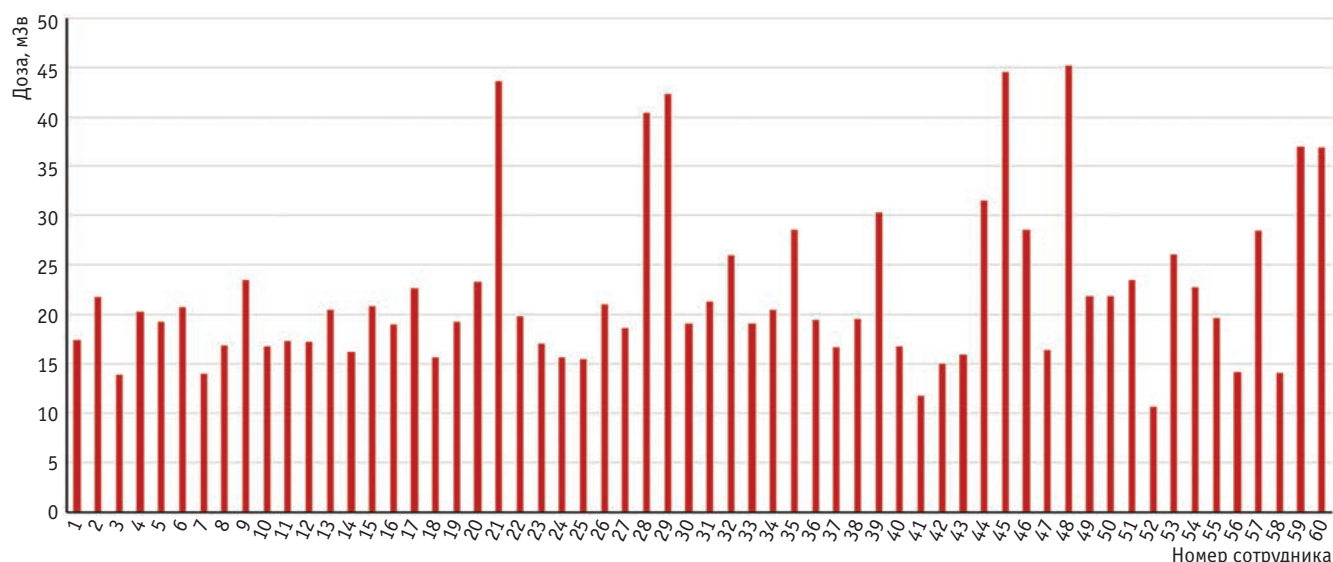


Рис. 1. Распределение индивидуальных накопленных эффективных доз (мЗв) облучения сотрудников ДВЦ ДальРАО (отделение «Фокино») за период их профессиональной деятельности с начала работы на предприятии до проведения иммунологического обследования [6]

Таблица 1

**Структура хронических заболеваний у работников ДВЦ «ДальРАО»
по данным динамического медицинского осмотра**

Заболевания	Все обследованные работники, $n = 102$, число / процент	Работники с дозой более 11 мЗв, $n = 56$, число / процент
Сердечно-сосудистые (гипертоническая болезнь, ИБС)	34 / 33,3	20 / 35,7
Желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, хр. гастрит, дуоденит, хр. холецистит, хр. панкреатит)	7 / 6,7	5 / 8,9
Сахарный диабет	1 / 1,0	0 / 0
Доброкачественное новообразование гортани	1 / 1,0	1 / 1,8
Дерматит	1 / 1,0	0 / 0
Полиостеоартроз	1 / 1,0	1 / 1,8
Хр. тонзиллит	3 / 2,9	0 / 0
Нейросенсорная тугоухость	1 / 1,0	0 / 0
Глаукома	1 / 1,0	0 / 0
ВСЕГО пациентов с патологией	46 / 45,1	26 / 46,4

Результаты и обсуждение

Обследовано 102 работника ДВЦ «ДальРАО» – 56 чел. с накопленной дозой ионизирующего излучения, связанной с профессиональной деятельностью на предприятии, от 11 до 45 мЗв (1-я группа) и 46 чел., не имевших профессионального контакта с техногенными источниками ионизирующего облучения (2-я группа) (рис. 1).

Следует отметить, что 26 чел. до начала работы на предприятии не менее 10 лет служили на атомных подводных лодках ВМФ. Дозу, полученную этими военнослужащими за период службы, установить не удалось. Эти 26 чел. были выделены в подгруппу 1А.

Результаты клинико-лабораторных исследований

При анализе данных динамического медицинского осмотра, проведенного персоналом МСЧ № 100

предприятия, выявлено, что из 102 работников ДВЦ «ДальРАО» у 45,1 % (46 чел.) имеются хронические соматические заболевания. В частности, в группе пациентов с накопленной дозой облучения в диапазоне 11–45 мЗв (группа 1) хронические заболевания были выявлены у 46,4 % (26 из 56), в подгруппе 1А – у 54 %. Во 2-й группе хронические заболевания выявлены у 44 % пациентов. Наиболее характерной для исследуемого контингента оказалась патология сердечно-сосудистой системы – в 33,3 % случаев: в первой группе – 35,7 %, в подгруппе 1А – в 34,6 %, во второй группе – 30,4 %. Структура патологии представлена в табл. 1. Медицинский осмотр в МСЧ проводился без участия аллерголога-иммунолога из-за отсутствия данного специалиста в штате. В связи с этим у обследуемого персонала до настоящего исследования АЗ и иммунные нарушения установлены не были.

Результаты клинико-аллергологического обследования

При проведении клинико-аллергологического обследования персонала ДВЦ «ДальРАО», АЗ были установлены у 22 чел. (по 11 чел. в 1 и 2 группах), что составило 21,6 % от всех обследованных работников (табл. 2). Еще у 9 чел. (в 1-й группе у 3, во 2-й группе у 6) выявлена латентная сенсibilизация (ЛС), т.е. у этих пациентов существует высокая вероятность дебюта клинических проявлений АЗ. Таким образом, всего сенсibilизация выявлена у 30,4 % работников предприятия. Такой уровень выявленной патологии соответствует показателям распространенности АЗ в Приморье и характерен для промышленно развитых регионов, в т.ч. для Московской области, уровень заболеваемости в которой составляет 10–30 % [7, 8]. В структуре аллергопатологии значительно преобладали респираторные АЗ.

Таблица 2

Распространенность аллергических заболеваний персонала ДВЦ «ДальРАО»

Контингент	Распространенность, %
Все обследованные, $n = 102$	21,6
Персонал, имеющий контакт с техногенными источниками ионизирующего облучения, более 11 мЗв, $n = 56$ В т.ч. подгруппа 1А	19,6 23,1
Персонал, ни имеющий контакта с техногенными источниками ионизирующего облучения, $n = 46$	23,9

Для выявления причинно-значимых факторов развития АЗ проведено специфическое аллергологическое обследование с использованием кожных тестов на указанные выше группы аллергенов. Аллергологическое обследование выявило положительные кожные тесты с атопическими аллергенами у 24 работников, что составило 23,5 % от всех обследованных. В 1-й группе положительные данные кожного алерготестирования были у 9 (16,1 %) чел. (в подгруппе 1А – у 4, 15,4 %), во второй – у 15 (32,6 %). Из 24 чел., имевших положительные кожные тесты, клинические симптомы АЗ отсутствовали у 9.

Среди лиц с положительными результатами кожного тестирования респираторные АЗ диагностированы у 15 чел.: 1-я группа – 6 чел., 2-я – 9 чел. В структу-

ре аллергической патологии респираторная аллергия составила 45,5 %: в 6 случаях был выявлен поллиноз (4 – в 1-й группе, в т.ч. 3 из 1А подгруппы; 2 – из 2-й группы), также у 6 пациентов – аллергический круглогодичный ринит (АР): 1 – в 1-й группе, 5 – во 2-й. В 3 случаях в рамках АР протекал поллиноз. У 3 пациентов (все – из 2-й группы) была выявлена бронхиальная астма (БА). Во всех трех случаях БА сочеталась с АР, а в одном случае – и с симптомами поллиноза. Таким образом, у 10 пациентов отмечались признаки поллиноза, у 6 – АР, у 3 – проявления БА (рис. 2).

При наличии клинических проявлений аллергии наиболее часто диагностировалась сенсibilизация к пыльце сорных трав (сложноцветных и маревых) – 11 чел. (4 из 1-й группы и 7 из 2-й), а также к бытовым аллергенам – 9 чел. (2 из 1-й группы и 7 из 2-й). В 3 случаях выявлялась сенсibilизация к пыльце деревьев, в 1 случае – к пыльце злаковых трав. В некоторых случаях у одного пациента отмечалась сенсibilизация более чем к одной группе аллергенов.

Среди 24 чел. с положительными результатами кожных прик-тестов у 9 чел. АЗ выявлены не были: у 3 чел. в группе 1 (0 – в подгруппе 1А) и у 6 чел. в группе 2. В этих случаях имела место ЛС. Спектр ЛС был следующим: бытовые аллергены – 5 чел., аллергены сорных трав – 4, деревья – 3, злаки – 2. Спектр выявленной сенсibilизации, включая латентную, представлен на рис. 3.

Общее число пациентов, больных АЗ или имеющих ЛС, было следующим: бытовые аллергены – 14 чел., сорные травы – 15, деревья – 6, злаки – 3 пациента (табл. 3).

Причинно-значимые аллергены при различных АЗ отражены на диаграмме (рис. 4). Больные могли иметь сенсibilизацию более чем к одной группе аллергенов. На рис. 4 не отражена ЛС даже при наличии АЗ. То есть, если у больного был поллиноз с проявлениями аллергии к пыльце сложноцветных, то ЛС к пыльце деревьев у этого же больного не учитывалась. Существенных различий между группами не выявлено.

При сравнении выявленного спектра аллергенов с аналогичными результатами обследования в других регионах РФ и на других предприятиях с различными профессионально вредными факторами обращает на себя внимание низкий процент полисенсibilизации, особенно в случае поллиноза: в большинстве случаев

Таблица 3

Выявленная сенсibilизация у работников ДВЦ «ДальРАО»

Аллергены	Больные АЗ	Латентная сенсibilизация	Всего	
			Имеющие контакт с техногенными источниками ионизирующего излучения (более 11 мЗв)	Не имеющих контакта с техногенными источниками ионизирующего излучения
Бытовые	9	5	4	10
Пыльца сорных трав	11	4	5	10
Пыльца деревьев	3	3	2	4
Пыльца злаков	1	2	1	2



Рис. 2. Относительная доля различных респираторных аллергических заболеваний у работников ДВЦ «ДальРАО»

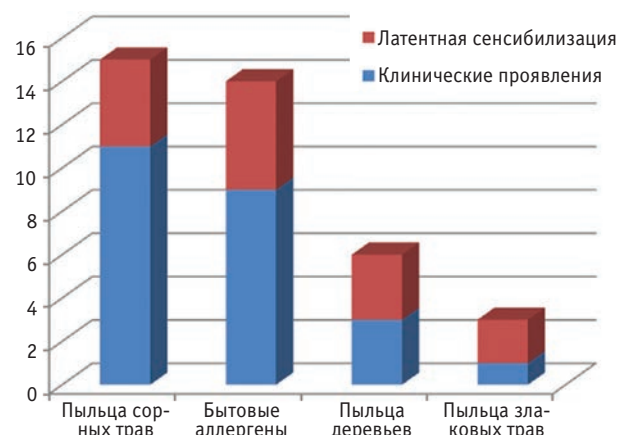


Рис. 3. Соотношение клинически значимой и латентной сенсibilизации в спектре аллергенов

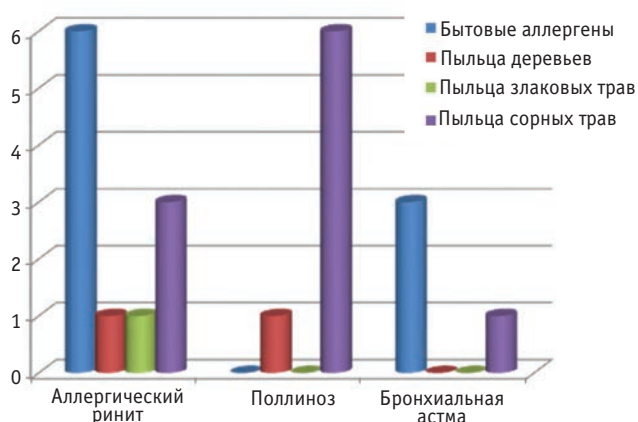


Рис. 4. Спектр сенсibilизации при различных аллергических заболеваниях у работников ДВЦ «ДальРАО»



Рис. 5. Аллергические заболевания у работников ДВЦ «ДальРАО»

Таблица 4

Аллергические заболевания персонала ДВЦ «ДальРАО»

Заболевание	Число пациентов (1 + 2 группы)	Процент					
		От общего числа обследованных			От числа пациентов с АЗ		
		1 группа (1А группа)	2 группа	Всего	1 группа (1А группа)	2 группа	Всего
Поллиноз	6 (4+2)	3,9 (2,9)	1,96	5,9	18,2 (13,6)	9,1	27,3
АКР	6 (1+5)	1,0 (0)	4,9	5,9	4,6 (0)	22,7	27,3
БА	3 (0+3)	0	2,9	2,9	0	13,6	13,6
Все больные поллинозом (в т.ч. в рамках АКР и БА)	10 (4+6)	3,9 (2,9)	5,9	9,8	18,2 (13,6)	27,3	45,5
Лекарственная непереносимость	3 (1+2)	1,0 (0,98)	2,0	2,9	4,6 (4,6)	9,1	13,6
Атопический дерматит	2 (0+2)	0	2,0	2,0	0	9,1	9,1
Крапивница	3 (1+2)	1,0 (0)	2,0	2,9	4,6 (0)	9,1	13,6
Контактный дерматит	1	1,0 (0,98)	0	1,0	4,6 (4,6)	0	4,6

имеет место моносенсibilизация к пыльце сорных трав. Кроме того, значимым является высокий процент пылевой аллергии – 86,7 %, особенно аллергии к пыльце сорных трав, по сравнению с аллергией к бытовым аллергенам, что, вероятно, отражает климато-географические особенности региона (Приморского края). Похожая частота сенсibilизации к пыльце сложноцветных отмечается также во многих районах Краснодарского края и Ставрополя (во многом за счет аллергии к пыльце амброзии).

Все выявленные АЗ представлены в табл. 4. На диаграмме (рис. 5) представлен удельный вес каждой патологии.

У большинства пациентов АЗ выявлены впервые, что может быть обусловлено отсутствием специалиста аллерголога-иммунолога в штате МСЧ, а также легкой степенью тяжести заболевания у части пациентов. На первом месте по относительной доле и по распространенности стоит поллиноз и аллергический круглогодичный (или персистирующий) ринит. Персистирующее

Таблица 5

Результаты исследования уровня общего IgE в сыворотке крови работников предприятия

Контингент	Повышенный уровень общего IgE, число пациентов / процент от числа обследованных			
	Всего (n = 102)	1 группа (n = 56)	1А группа (n = 26)	2 группа (n = 46)
Все обследованные	25 / 24,5	13 / 23,0	6 / 23,1	12 / 26,1
Пациенты с наличием сенсibilизации	11 / 10,8	4 / 7,1	1 / 3,8	7 / 15,2
Пациенты без выявленной сенсibilизации	14 / 13,7	9 / 16,1	5 / 19,2	5 / 10,9

(круглогодичное) течение аллергического ринита, при котором наблюдается изменение реактивности слизистых оболочек дыхательных путей, часто сопровождается присоединением вторичной бактериальной или вирусной инфекции, что обуславливает длительное течение заболевания, способствует хронизации процесса.

Иммунологическое обследование персонала ДВЦ «ДальРАО»

В рамках иммунологического обследования указанного контингента были определены показатели уровня общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови (табл. 5). В большинстве случаев при atopических заболеваниях уровень общего IgE повышается. Нами было выявлено, что средний уровень общего IgE у обследованных работников предприятия был повышен и составил 172 ± 280 МЕ/мл (норма – до 130 МЕ/мл). В 1-й группе этот показатель составил 168 ± 284 (в группе 1А – 137 ± 245), во 2-й группе – 174 ± 281 . При этом уровень IgE был в пределах нормальных величин у 77 чел. (75,5 %), а повышен – у 25 (24,5 %). В 1-й группе IgE был повышен у 13 чел. (23 %), в 1А группе – у 6 (23,1 %), а во 2-й группе – у 12 чел. (26,1 %).

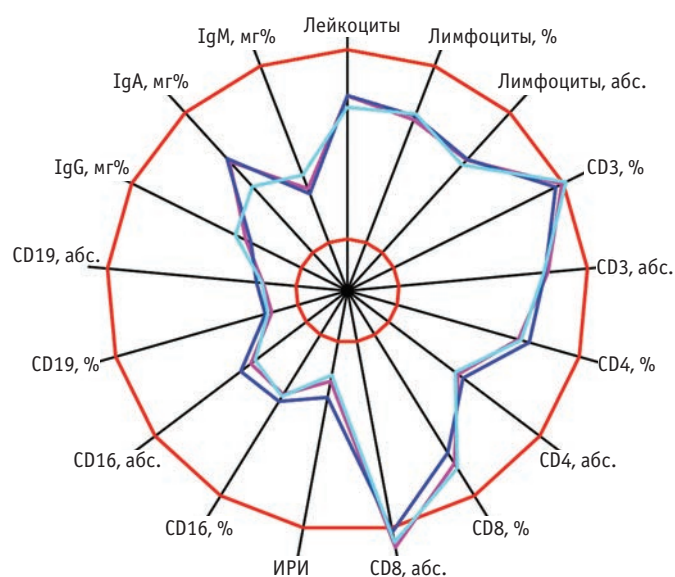


Рис. 6. Показатели иммунного статуса работников ДВЦ «ДальРАО». Красными многоугольниками отмечены верхние и нижние границы референсных значений иммунологических показателей

У 11 пациентов из всех обследованных (в т.ч. у 4 в 1-й группе и у 7 во 2-й) повышение уровня общего IgE объяснялось наличием сенсibilизации (латентной, либо с клиническими проявлениями АЗ). Однако в 14 случаях (т.е. более чем в половине всех случаев повышения уровня общего IgE) сенсibilизацию выявить не удалось: в 1-й группе – у 9 чел. (16,1 % от всех членов группы), в 1А группе – у 5 чел. (19,2 %), во 2-й – у 5 (10,9 %). Таким образом, в группе с накопленной дозой ионизирующего излучения количество лиц с повышенным уровнем общего IgE неатопического генеза оказалось выше, чем в контрольной группе. А наиболее часто (в 19,2 % случаев) гиперпродукция IgE наблюдалась в подгруппе лиц, служивших на боевых кораблях ВМФ. Это соответствует данным о повышении уровня общего IgE вследствие воздействия ионизирующего излучения [9, 10].

Всем пациентам было проведено исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета. Средние показатели системы иммунитета у работников предприятия оказались в рамках нормальных значений, отмечалось лишь незначительное увеличение абсолютного количества CD8-лимфоцитов (рис. 6). Повышение уровня этих клеток может указывать на наличие вирусной инфекции с хроническим и затяжным течением, а также наблюдается в остром периоде воздействия ионизирующего излучения, при гормональных нарушениях и некоторых других состояниях. Клинических признаков острой вирусной инфекции или обострения хронического процесса у обследованных выявлено не было. Но следует учитывать, что однократное исследование не позволяет однозначно судить о значимости выявленных минимальных изменений иммунограммы. Однако у 10 пациентов были выявлены значимые нарушения в клеточном звене иммунитета (1-я группа – 6 чел., 2-я группа – 4 чел.) и у 4 (без учета повышения уровня общего IgE) – в гуморальном (по 2 чел. в каждой группе), в т.ч. у 3 пациентов было сочетание клеточных и гуморальных нарушений. Результаты выявленных иммунных нарушений представлены в табл. 6 и 7. В то же время, клинические проявления иммунодефицитного состояния были выявлены лишь у одного пациента 2-й группы – он страдает рецидивирующим фурункулезом. Для более точной оценки необходимо клиническое и лабораторное мониторирование иммунологических показателей персонала в процессе производственной деятельности.

Таблица 6

Измененные показатели клеточного иммунитета у работников ДВЦ «ДальРАО»

Группа	Повышение уровня CD3+ и CD8+ клеток, число пациентов (показатели, %)	Снижение уровня CD4+ клеток, число пациентов (показатели, %)	Снижение уровня CD16+ клеток, число пациентов (показатели, %)	Всего
1 (n = 56)	3 / CD3 2279 (89,6) CD8 1262 (49,6) CD3 2986 (89,8) CD8 1333 (40,1) CD3 2855 (80,1) CD8 2007 (56,3)	2 / 512 (41,8) 341 (34,8)	1 / 62 (2,9)	6
1A (n = 26)	1 / CD3 2279 (89,6) CD8 1262 (49,6)	1 / 341 (34,8)	0	2
2 (n = 46)	1 / CD3 2429 (77,1) CD8 1386 (44)	2 / 532 (48,2) 565 (40,6)	1 / 79 (5,2)	4

Таблица 7

Измененные показатели гуморального иммунитета у работников ДВЦ «ДальРАО»

Группа	Измененные показатели гуморального иммунитета				Всего случаев
	Дефицит всех Ig (A, M, G), число пациентов / показатели, %	Дефицит IgG и IgA, число пациентов / показатели, %	Дефицит IgG, число пациентов / показатели, %	Гиперпродукция IgE неатопическая, число пациентов / показатели, %	
1 (n = 56)	1 / IgG-796, IgA-83, IgM-54	0	1 / 689	9 / 1036 876 725 642 636 491 413 214 175	11
1A (n = 26)	0	0	0	5 / 1036 642 636 214 175	5
2 (n = 46)	0	1 / IgG-529 IgA-69	1 / 662	5 / 1229 855 309 295 188	7

Обращает на себя внимание снижение уровня иммуноглобулинов у 4 работников. У одного из них отмечено снижение уровня всех 3 классов иммуноглобулинов, также у одного – дефицит IgG и IgA при повышенном уровне IgE, еще у двух – селективный дефицит IgG (в т.ч. у одного – в сочетании с повышенным уровнем IgE). Этих работников можно отнести к группе риска по склонности к инфекционным заболеваниям.

Иммуноглобулины участвуют, в первую очередь, в противоинфекционном иммунитете. Они нейтрализуют бактериальные токсины, способны связывать комплемент, могут действовать в качестве опсонов, принимают участие в стимуляции фагоцитоза и в антителозависимой клеточной опосредованной цитотоксичности. Незначительное снижение концентрации одного из классов иммуноглобулинов или снижение концентрации иммуноглобулинов всех трех

классов до погранично низких значений может быть транзиторным, обратимым и клинически несущественным. В то же время гипогаммаглобулинемия может быть следствием как воздействия ионизирующего излучения, так и хронических инфекций или врожденных иммунодефицитных состояний (например, общей варибельной иммунной недостаточности, которая может клинически в первые десятилетия жизни активно не проявляться).

Также под воздействием ионизирующего излучения может повышаться уровень общего IgE. Это повышение, вероятно, имеет связь с повреждающим действием радиационного фактора, оказывающего депрессивный эффект на механизм Т-супрессии и состояние местного иммунитета. Повреждающий эффект ионизирующего излучения проявляется не только сразу после его воздействия, но и за счет нарушения процессов адаптации и дисбаланса иммунной системы, через длительное время способствует формированию иммунозависимых заболеваний, в т.ч. аллергических. Соответственно, те пациенты, у которых было выявлено изменение уровня иммуноглобулинов, нуждаются в динамическом наблюдении и контрольном иммунологическом обследовании.

Таким образом, результаты обследования выявили высокую аллергическую заболеваемость исследуемого контингента: как минимум, у 21,6 % от числа обследованных обнаружено то или иное АЗ. Такой уровень заболеваемости сопоставим с данными по экологически неблагоприятным регионам РФ. При этом у части работников проявления аллергопатологии являются субклиническими, либо имеют неярко или нестандартную симптоматику, что приводит к гиподиагностике заболеваний. В конечном итоге это может приводить к усугублению патологии. Особенностью респираторной аллергопатологии у большинства обследованных лиц являлось преобладание легких форм респираторных проявлений АЗ, что не только затрудняет раннюю диагностику и назначение своевременной адекватной терапии, но и требует дифференцированного подхода к оценке этих симптомов.

Выводы

1. Результаты обследования персонала предприятия по обращению с радиоактивными отходами ДВЦ «ДальРАО» выявили высокую аллергическую заболеваемость исследуемого контингента. У 21,6 % от числа обследованных обнаружено то или иное АЗ: у 19,7 % персонала 1-й группы, у 23,1 % – подгруппы 1А и у 23,9 % 2-й группы. Такой уровень заболеваемости сопоставим с данными по экологически неблагоприятным регионам РФ. Особенностью клинического течения АЗ у работников ДВЦ «ДальРАО» является преобладание легких форм заболевания, с неяркой или нестандартной симптоматикой, следствием чего является гиподиагностика аллергии, в т.ч. из-за позднего обращения пациентов к врачу. Отсутствие специфических признаков при легком течении респираторных АЗ рассматриваются врачами как проявления респираторных инфекций. В конечном итоге это может приводить к усугублению патологии. В связи с этим целесообразно введение в штат МСЧ специалистов аллергологов-иммунологов.

2. Изменения в лабораторных показателях иммунного статуса (с учетом повышения уровня общего IgE без признаков АЗ) выявлены у 23 (22,5 %) работников: у 14 пациентов (25 %) 1-й группы и 9 (19,6 %) – 2-й). У 8,8 % пациентов выявлена латентная сенсibilизация к неинфекционным аллергенам: 5,4 % работников 1-й группы и 13 % – 2-й. У 10,8 % чел. выявляются нарушения в клеточном и / или гуморальном (продукция IgA, M, G) звене иммунитета без развития клинических признаков иммунодефицитного состояния (12,5 % работников 1-й группы, 8,7 % – 2-й группы).

3. Не обнаружено значимых различий в частоте и характере клинических и / или лабораторных признаков дисфункции иммунной системы у работников, контактирующих с техногенными источниками облучения, и персоналом, не задействованным в выполнении радиационно-опасных работ (дисфункция выявлена соответственно в 39,3 % и 43,5 % случаев). Основное клиническое проявление иммунной дисфункции – развитие АЗ.

4. По-видимому, оценка основных субпопуляций лимфоцитов не является высокочувствительным индикатором радиационного воздействия в малых и средних дозах. Необходим поиск других маркеров иммунной системы, реагирующих на радиационное

воздействие в этом диапазоне доз. Обращает на себя внимание достоверное превышение средних значений общего IgE, не связанного с наличием АЗ, более выраженное у персонала, контактирующего с источниками ионизирующего облучения. Механизм гиперпродукции IgE у лиц, подвергающихся радиационному воздействию, требует дальнейшего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2006 Report to the General Assembly, with scientific annexes. Annex D. Effects of ionizing radiation on the immune system. United Nations. New York. 2006.
2. Орадовская И.В., Лейко И.А., Оприщенко М.А. Анализ состояния здоровья и иммунного статуса лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Междунар. журнал радиац. медицины. 2001. № 3–4. С. 257–264.
3. Kiselev S.M., Sokolnikov M.E., Lyss L.V., Ilyina N.I. Immunological monitoring of the personnel at radiation hazardous facilities // Radiat. Protect. Dosimetry. 2016. Vol. 172. № 1–3. P. 1–7.
4. Ахромеев С.В., Киселев С.М., Титов А.В. и соавт. Исследование радиационной обстановки на объектах ядерного наследия в Дальневосточном регионе России // АНРИ. 2016. № 1 (84). С. 65–71.
5. Shandala N.K., Kiselev S.M., Lucyane A.I. et al. Independent regulatory examination of radiation situation in the areas of spent nuclear fuel and radioactive wastes storage in the Russian Far East // Radiat. Protect. Dosimetry. 2011. Vol. 146. № 1–3. Special issue.
6. Материалы данных федерального статистического наблюдения № 1-ДОЗ «Сведения о дозах облучения лиц из персонала в условиях нормальной эксплуатации техногенных источников ионизирующих излучений».
7. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Значение научно-исследовательских работ в области иммунологии и аллергологии в общей оценке состояния здоровья персонала предприятий, обслуживаемых ФМБА России, и в проведении лечебно-профилактических мероприятий // Медицина экстрем. ситуаций. 2007. Т. 19. № 1. С. 82–91.
8. Цывкина Г.И., Цой Т.В., Алейникова В.Б. Климато-географические и экологические особенности аллергии у детей в Приморском крае // III Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». 2004. С. 42.
9. Ерохина С.М. Особенности аллергической реактивности лиц, подвергшихся радиационному воздействию. – М.: Автореф. дисс. канд. мед. наук. 1996. 24 с.
10. Орадовская И.В., Радзвил Т.Т., Воробьев В.А., Хаитов Р.М. Алгоритмы изменения иммунного статуса персонала Сибирского химического комбината при профессиональном контакте с плутонием-239 // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. 2015. Т. 19. № 11. С. 3–25.

DOI 10.12737/article_5926ba3abab313.72306829

Prevalence, Structure and Features of Allergy and Immunopathology of the Personnel of Radioactive Waste Storage Facility Utilizing Radioactive Waste

S.V. Tsarev¹, N.I. Ilyina¹, L.V. Luss¹, S.M. Shvets¹, V.L. Prisiazhniuk¹,
M.F. Nikonova¹, S.V. Klimova¹, S.M. Kiselev², O.E. Kim³

1. Institute of Immunology of Federal Medical-Biological Agency of Russia E-mail: sv.tsarev@nrcii.ru;

2. State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

3. Medical Health Unit number 100 Fokino, Primorsky region, Russia

S.V. Tsarev – Leading Researcher, Dr. Sc. Med.; N.I. Ilyina – Deputy Director, Dr. Sc. Med., Prof.; L.V. Luss – Chief of Scientific Advisory, Dr. Sc. Med., Prof.; S.M. Shvets – Senior Researcher, PhD Med.; V.L. Prisiazhniuk – Allergist-immunologist, PhD Med.;

M.F. Nikonova – Senior Researcher, PhD Biol.; S.V. Klimova – Senior Researcher, PhD Biol.; S.M. Kiselev – Head of Lab., PhD Biol.; O.E. Kim – Head of Medical Health Unit number 100

Abstract

Purpose: To assess the health status, clinical, immunological, and allergological indicators of “DalRAO” Center for Radioactive Waste Management personnel.

Material and methods: The study used clinical, laboratory, allergological, immunological, and statistical research methods including screening questionnaires, skin prick tests, serum IgE tests, and assays of cell-mediated and humoral immunity.

The study examined 102 “DalRAO” employees divided into two groups. Group 1 with 56 participants included employees with the accumulated workplace-related dose of ionizing radiation between 11 and 45 mSv 26 employees of them (subgroup 1A) had been served aboard nuclear submarines prior to “DalRAO”. Group 2 with 46 participants, had not been exposed to induced ionizing radiation in the workplace.

Results: The average immune system parameters of “DalRAO” employees were found to be within the normal ranges. Ten participants displayed abnormalities in the cell-mediated immunity, including 6 people from Group 1 and 4 people from Group 2. Four participants, 2 from each group, displayed irregularities in the production of IgA, IgM, IgG, and not IgE. At the same time, the clinical manifestations of immunodeficiency were identified only in one patient. Specific allergological examination by skin tests with atopic allergens yielded positive in 24 (23.5 %) participants. Among these 24 people, clinical symptoms of allergic diseases were absent in 9 patients (latent sensitization). In addition, 3 people displayed drug intolerance, while 5 had dermatitis or urticaria. In most patients, allergic diseases were identified for the first time.

The average values of the immune system have proved to be employees within the normal range.

Conclusion: Clinical and laboratory signs of dysfunction of the immune system were identified in one third of all the participants, with the allergic diseases as the most common manifestation of the dysfunction. As the clinical course of the identified diseases was mild and poorly defined, the conditions tended to be undiagnosed.

Key words: personnel, occupational exposure, allergic diseases, immune status, health state, radioactive waste

REFERENCES

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2006 Report to the General Assembly, with scientific annexes. Annex D. Effects of ionizing radiation on the immune system. United Nations. New York. 2006.
2. Oradovskaya I.V., Lejko I.A., Oprishchenko M.A. Analiz sostoyaniya zdorov'ya i immunnogo statusa lic, prinyimavshih uchastie v likvidacii posledstviy avarii na Chernobyl'skoj AEHS // Mezhdunar. zhurnal radiac. mediciny. 2001. № 3–4. P. 257–264. (In Russian).
3. Kiselev S.M., Sokolnikov M.E., Lyss L.V., Ilyina N.I. Immunological monitoring of the personnel at radiation hazardous facilities // Radiat. Protect. Dosimetry. 2016. Vol. 172. № 1–3. P. 1–7.
4. Ahromeev S.V., Kiselev S.M., Titov A.V. et al. Issledovanie radiacionnoj obstanovki na ob'ektah yadernogo naslediya v Dal'nevostochnom regione Rossii // ANRI. 2016. № 1 (84). P. 65–71. (In Russian).
5. Shandala N.K., Kiselev S.M., Lucyanec A.I. et al. Independent regulatory examination of radiation situation in the areas of spent nuclear fuel and radioactive wastes storage in the Russian Far East // Radiat. Protect. Dosimetry. 2011. Vol. 146. № 1–3. Special issue.
6. Materialy dannyh federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya № 1-DOZ «Svedeniya o dozah oblucheniya lic iz personala v usloviyah normal'noj ehkspluatacii tekhnogennyh istochnikov ioniziruyushchih izlucheniij». (In Russian).
7. Haitov R.M., Ilyina N.I., Luss L.V. Znachenie nauchno-issledovatel'skih rabot v oblasti immunologii i allergologii v obshchej ocenke sostoyaniya zdorov'ya personala predpriyatij, obsluzhivaemyh FMBA Rossii, i v provedenii lechno-profilakticheskikh meropriyatij // Medicina ehkstreml. situacij. 2007. Vol. 19. № 1. P. 82–91. (In Russian).
8. Tsyvkina G.I., Tsoj T.V., Alejnikova V.B. Klimato-geograficheskie i ehkologicheskie osobennosti allergii u detej v Primorskom krae // III Rossijskij kongress «Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj hirurgii». 2004. P. 42. (In Russian).
9. Erokhina S.M. Osobennosti allergicheskoy reaktivnosti lic, podvergnutyyh radiacionnomu vozdejstviyu. – M.: Avtoref. diss. kand. med. nauk. 1996. 24 pp.
10. Oradovskaya I.V., Radzvil T.T., Vorobiev V.A., Haitov R.M. Algoritmy izmeneniya immunnogo statusa personala Sibirskogo himicheskogo kombinata pri professional'nom kontakte s plutoniem-239 // Fiziologiya i patologiya immunnogo sistema. Immunofarmakogenomika. 2015. Vol. 19. № 11. P. 3–25. (In Russian).

DOI 10.12737/article_5927e7f0092c62.96839938

В.Ю. Нугис, А.Ю. Бушманов, М.Г. Козлова, О.А. Тихонова**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИНДЕКСАЦИЯ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ
ПРИМЕРНО ЧЕРЕЗ 30 ЛЕТ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**

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

В.Ю. Нугис – зав. лаб., д.б.н.; А.Ю. Бушманов – первый зам. генерального директора ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, д.м.н., проф.;
М.Г. Козлова – н.с.; О.А. Тихонова – зав. лаб., к.м.н.**Реферат**

Цель: Ретроспективная биологическая индикация дозы на основе цитогенетического обследования через 29,7–30,4 года после аварии на Чернобыльской АЭС в основном ликвидаторов, работавших в различные годы.

Материал и методы: Цитогенетическое исследование культур лимфоцитов периферической крови с одновременным использованием классического метода и метода одноцветного FISH-окрашивания хромосом.

Результаты: В целом частоты FISH-регистрируемых транслокаций превышали фоновые уровни у 17 из 56 чел. Оценки доз варьировали от 172 до 624 мЗв. При FISH-анализе у 4 обследованных индивидуумов были обнаружены единичные сильно аберрантные клетки, содержавшие в основном нестабильные абберрации хромосом. Присутствие или отсутствие таких клеток не было связано с наличием цитогенетически оцененной дозы. Анализ данных, полученных с помощью классического метода, показал, что только у одного ликвидатора общая частота перестроек хромосом и частота аббераций хромосом – индикаторов радиационного воздействия – превысила фоновые значения. Полученные результаты были объединены с данными ранее проведенного исследования и сделаны общие выводы на основе цитогенетических исследований у 114 чел.

Выводы: 1. Использование одноцветного FISH-окрашивания хромосом через примерно 28–30 лет после аварии на Чернобыльской АЭС позволяет осуществлять ретроспективную оценку дозы у лиц, вовлечённых в данную ситуацию.

2. При классической окраске хромосом обнаруженные в те же сроки индивидуальные уровни аббераций нестабильного типа практически не отличались от их фоновых значений. Сумма атипичных хромосом в обследованной группе также существенно не превышала контрольный уровень.

3. Обнаружение у отдельных лиц в культурах лимфоцитов периферической крови единичных сильно(мульти)аберрантных метафаз является характерным для людей, пребывавших/пребывающих на территориях, загрязнённых в результате аварии на Чернобыльской АЭС, что, очевидно, связано с присутствием α -излучающих радионуклидов, хотя дозиметрическая трактовка этих данных остаётся не ясной.

4. Корреляция между физическими и биологическими оценками доз, хотя и имеется, однако выглядит весьма слабой. Поэтому, по нашему мнению, точность чернобыльских документально зарегистрированных физических оценок доз сомнительна.

Ключевые слова: абберации хромосом, периферическая кровь, культура лимфоцитов, поставарийное облучение, авария на Чернобыльской АЭС

Поступила: 27.01.2017. Принята к публикации: 19.04.2017.

Введение

В предыдущей статье нами были представлены результаты цитогенетических исследований культур лимфоцитов периферической крови примерно через 28,4–29,4 года после катастрофы на Чернобыльской АЭС [1]. В обследованный контингент вошли как участники ликвидации последствий данной аварии, так и жители загрязнённых территорий. При этом были использованы классический метод и одноцветное цельнохромосомное FISH-окрашивание хромосом. Первый подход позволяет регистрировать в основном абберации хромосом нестабильного типа и очень эффективен в плане биологической индикации дозы (по средней частоте дицентриков) в ближайшие сроки после облучения. В противоположность этому, вторая технология предназначена для ретроспективной оценки дозы, т.к. даёт возможность идентифицировать реципрокные транслокации, относящиеся к стабильному типу перестроек хромосом [2].

Настоящая работа служит продолжением указанного исследования в несколько более поздние сроки и направлена на пополнение накопленных данных. При этом цитогенетический анализ культур лимфоцитов периферической крови был осуществлён у других индивидуумов, в основном относящихся к разнородной группе ликвидаторов последствий аварии.

Материал и методы

Для получения исходного материала для цитогенетических исследований осуществляли забор веноз-

ной крови у людей, предположительно облучившихся в результате ситуации, возникшей после катастрофы на Чернобыльской АЭС. В группу обследованных лиц вошли в основном ликвидаторы последствий данной аварии, работавшие в разные годы после аварии (55 чел.) и только 1 житель из зоны отселения. Взятие крови у различных индивидуумов производилось в общем временном интервале с января по сентябрь 2016 г., т.е. спустя 29,7–30,4 года после указанного радиационного инцидента.

Как и в первом исследовании [1], цитогенетический анализ осуществлялся параллельно с помощью одноцветного FISH- и классического методов. Технологии культивирования лимфоцитов периферической крови, приготовления препаратов хромосом и их FISH- и классического окрашивания были абсолютно одинаковы и подробно описаны в нашей более ранней статье [3]. Критерием для отбора клеток с последующим подсчётом транслокаций с помощью FISH-методики служил факт присутствия всех FISH-окрашенных частей выбранных трёх пар хромосом (1, 4 и 12) и общее квазидиплоидное число всех хромосом. Регистрировались все видимые перестройки с участием окрашенных и неокрашенных участков. Однако среднюю ретроспективную оценку дозы облучения всего тела производили только по частотам сохранявшимся в клетках одиночных транслокаций. Для автоматического поиска метафаз и их анализа на мониторе использовали компьютеризированную систему «Метафер 4» (MetaSystems, Германия).

Перерасчёт наблюдаемого числа транслокаций на весь геном осуществляли с помощью известной формулы из работы [4]:

$$F_G = F_p / 2,05 \times f_p \times (1 - f_p), \quad (1)$$

где F_G – геномная частота транслокаций, F_p – наблюдаемая частота транслокаций с участием флуоресцентно-окрашенных хромосом, f_p – доля генома по содержанию ДНК в флуоресцентно-окрашенных хромосомах (по данным работы [5], для хромосом 1, 4 и 12 пар эта величина составляет 0,19).

Как и в работе [1], расчёт накопленной дозы производили с помощью трансформированной нами зависимости из работы [6]. Данная трансформация была направлена на необходимость учёта возраста обследуемых лиц в связи с установленной зависимостью фоновой частоты FISH-регистрируемых транслокаций от возраста обследуемых людей [7–9]. Полученное нами уравнение для наблюдаемой частоты транслокаций при FISH-окрашивании 1, 4 и 12 пар хромосом имело следующий вид:

$$Y = c + 2,402 \times D + 0,516 \times D^2, \quad (2)$$

где Y – частота FISH-зарегистрированных транслокаций на 100 клеток, c – возрастной контроль, взятый из работы [9], D – накопленная доза, Зв.

В целом, при ретроспективной оценке дозы мы следовали методологии, предложенной в Медицинской технологии [6]: сперва подтверждалась статистическая значимость наблюдаемого отличия индивидуальной частоты aberrаций хромосом от их фонового значения, и только затем в случае установления этого факта производился расчёт дозы по калибровочной кривой доза–эффект (2). Для сравнения наблюдаемых и фоновых частот использовали метод χ^2 с поправкой Йетса [10]. Наличие только одной aberrации, относящейся к группе индикаторов радиационного воздействия, независимо от общего числа проанализированных клеток также не считалось свидетельством перенесенного переоблучения и не служило основанием для количественной оценки дозы [6].

Статистическую обработку данных производили с помощью пакета компьютерных программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 и 2 представлены подробные результаты подсчёта aberrаций хромосом с помощью соответственно FISH- и классической методик в культурах лимфоцитов периферической крови в основном (за исключением одного человека) ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС через 29,7–30,4 года после радиационной аварии.

Табл. 1 также включает краткие сведения об обследованных людях с указанием (при их наличии) физических дозовых характеристик. Здесь же приведены и рассчитанные по обнаруженным частотам FISH-транслокаций оценки полученных доз. В целом из 56 обследованных лиц частоты FISH-регистрируемых транслокаций были существенно больше фоновых уровней у 17 ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и варьировали от 172 до 624 мЗв.

При объединении результатов, представленных в предыдущей статье [1], и настоящих данных, частоты FISH-регистрируемых транслокаций превышали фоновые уровни у 31 (из 114) чел.: у 29 из 96 ликвидаторов и у 2 (в статье [1] ошибочно указано 3) из 18 жителей загрязнённых территорий, что не позволило выявить значимых различий между обеими группами по числу лиц с цитогенетически оцененной дозой ($p = 0,079$, точный критерий Фишера). Оцененные дозы у ликвидаторов и жителей колебались от 172 до 624 и от 200 до 240 мЗв соответственно.

Как и в работе [1], в примечаниях к табл. 1 представлены обнаруженные у 4 чел. при FISH-исследовании единичные сильно aberrантные клетки, содержавшие, главным образом, нестабильные aberrации хромосом. В целом, (работа [1] и настоящая статья) такие клетки с не менее чем 2 симметричными (транслокации) или ассиметричными (полицентрики) обментами, были обнаружены при FISH-анализе у 13 из 114 обследованных индивидуумов. Присутствие или отсутствие таких клеток значимо не коррелировало с наличием цитогенетически оцененной дозы ($p = 0,235$, точный критерий Фишера). С нашей точки зрения, о чём мы уже писали в работе [1], их образование обусловлено действием инкорпорированных α -излучающих радионуклидов.

В работах [11, 12] также сообщалось об обнаружении мультиaberrантных клеток у жителей Чернобыльского региона и ликвидаторов аварии, причём через 8–10 лет после этой радиационной аварии наблюдалась корреляция уровня сильно aberrантных клеток с частотой нестабильных aberrаций (классический анализ) и отсутствовала такая связь с частотой стабильных aberrаций (FISH-метод). В другой работе среди различных обследованных групп больше всего «носителей» мультиaberrантных клеток (37,5 %) было зарегистрировано среди работников, имевших контакт с солями плутония на радиохимических предприятиях [13], тогда как в контроле они вообще не встречались. Таким образом, присутствие сильно(мульти)aberrантных клеток свидетельствует об имеющемся радиационном поражении. Однако механизм трансформации этих находок в какие-либо дозовые характеристики так и остаётся непонятым.

Продолжая рассматривать предыдущую работу [1] и настоящее исследование вместе, отметим, что у 47 чел. были получены дозовые оценки, выполненные расчётным методом или определённые по показаниям дозиметров. При этом у 31 чел. с физическими оценками доз в диапазоне 0,4–320 мЗв частоты FISH-транслокаций значимо не отличались от возрастного контроля. Цитогенетическая оценка дозы оказалась существенной (от 172 до 556 мЗв) у 16 чел., для которых физическая оценка колебалась от 11 до 400 мЗв. Проверка по критерию Колмогорова–Смирнова показала, что в группе с рассчитанной цитогенетической оценкой физические оценки (среднее $\pm$ стандартное отклонение = $216,8 \pm 94,8$ мЗв) были выше на грани значимости ($p = 0,04999$), чем в группе с нулевой цитогенетической оценкой ($152,8 \pm 89,2$ мЗв), причём наблюдалась линейная корреляция слабой [14] или уме-

Таблица 1

Результаты одноцветного цитогенетического FISH-анализа культур лимфоцитов периферической крови лиц, вовлеченных в ситуацию после аварии на Чернобыльской АЭС

№ п/п	Ф.И.О.	Возраст, полных лет	Статус ¹	Число проанализированных клеток		Число транслокаций				Частоты аберраций хромосом на 100 клеток				Транслокации на весь геном	Индивидуальная оценка дозы, мЗв
				Полных	Неполных	Все транслокации	Инверсии	Дисцентрики	Терминальные делеции	Ацентрики	Дисцентрики	Ацентрики	Дисцентрики		
1	Б.В.Г.	69	ЛПА 26.04–30.04.1987 г. 34 Р	496	5	0	0	0	0	0	0	0	0	3,2	304
2	Б.В.В.	59	ЛПА 10.1986–02.1987 г. 12 Р	549	0	0	0	0	0	0	0,18	0	0	0	нет отличия от контроля
3	Б.С.А.	57	ЛПА 07-09.1986 г.	808 ²	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1,18	нет отличия от контроля
4	Г.Г.И.	56	ЛПА 27.04–07.05.1986 г.	689	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1,38	нет отличия от контроля
5	Г.Н.В.	67	ЛПА 22 сЗв	571	6	0	0	0	0	0	0	0	0	3,33	287
6	Д.В.И.	68	ЛПА 26.04–10.05.1986 г. 24 Р	521	6	0	0	0	0	0	0	0	0	3,65	324
7	Д.Ю.А.	55	ЛПА 27-30.04.1986 г.	610	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1,56	нет отличия от контроля
8	Е.В.А.	60	ЛПА 09-11.1986 г. 3,4 сЗв	521	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,61	нет отличия от контроля
9	Е.А.П.	60	ЛПА 31-04-08.05.1986 г. 23 сЗв	675	7	0	0	0	0	0	0	0	0	3,29	282
10	Е.Д.Б.	53	ЛПА 1986 г. 20 Р	516	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	нет отличия от контроля
11	И.В.А.	63	ЛПА 12.1986–01.1987 г.	937 ³	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1,01	нет отличия от контроля
12	К.Ж.И.	69	ЛПА 04.1987 г. 40 мкР	483	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	нет отличия от контроля
13	К.С.Н.	65	ЛПА	644	12	1	0	0	0	0	0	0,78	0	0	624
14	К.А.В.	57	ЛПА 08-10.1986 г. 25–40 Р	685	8	1	0	0	0	0	0,15	0	0	4,16	414
15	К.Ю.А.	53	ЛПА 24.06–24.08.1986 г. 19,1 сЗв	669	5	0	0	0	0	0	0	0	0	2,37	206
16	К.В.А.	53	ЛПА 12,7 Р	297	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1,07	нет отличия от контроля
17	К.В.И.	60	ЛПА 27.04–30.04.1986 г. 25 Р	827	13	2	0	0	0	0	0	0,12	0	5,75	556
18	К.И.Н.	57	ЛПА 17 Р	509	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1,87	нет отличия от контроля
19	К.Е.И.	79	ЛПА	502	6	0	0	0	0	0	0	0	0	3,79	302
20	К.В.А.	64	ЛПА 02.05–12.05.1986 г.	653	2	0	0	0	0	0	0,15	0	0	0,97	нет отличия от контроля
21	К.А.В.	66	ЛПА 06-08.1986 г. 27 Р	582	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1,63	нет отличия от контроля
22	К.С.В.	50	ЛПА 27.04–03.05.1986 г. 32 сЗв	699	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,91	нет отличия от контроля
23	Л.Е.А.	59	ЛПА 24.06–03.09.1986 г. 12,7 сЗв	711	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2,24	243
24	Л.Ю.Е.	62	ЛПА 06-09.1986 г. 19 Р	831	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1,53	нет отличия от контроля
25	Л.В.Н.	55	ЛПА 5 Р	695	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,91	нет отличия от контроля
26	Л.В.И.	61	Семипалатинский полигон 1980–1985 гг. ЛПА 27.04–27.05.1986 г.	628	5	0	0	0	0	0	0	0,16	0	2,52	нет отличия от контроля
27	М.В.И.	60	ЛПА 03-06.1986 г. 20 сЗв	795	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,80	нет отличия от контроля
28	Н.Н.П.	65	ЛПА	571	6	0	0	0	0	0	0	0	0	3,33	319
29	О.В.Р.	66	ЛПА 05-06.1986 г. 10 Р	873	8	0	0	0	0	0	0,11	0	0	2,90	237
30	О.И.О.	67	ЛПА 12.1988–03.1989 г. 1,1 сЗв	669	5	1	0	0	0	0	0,15	0	0	2,84	230
31	П.Н.А.	63	ЛПА 23 Р	701	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2,72	214
32	П.С.Г.	61	ЛПА 12.1986 г. 12 сЗв	938	7	0	0	0,11	0	0	0	0	0	2,37	172

№ п/п	Ф.И.О.	Возраст, полных лет	Статус ¹	Число проанализированных клеток	Число транслокаций		Все транслокации	Частоты абераций хромосом на 100 клеток				Транслокации на весь геном	Индивидуальная оценка дозы, мЗв
					Полных	Неполных		Инверсии	Терминальные делеции	Дисцентрики	Ацентрики		
33	П.А.Н.	64	ЛПА	653	2	0	0,31	0	0	0	0	0,97	нет отличия от контроля
34	П.В.М.	62	ЛПА 24.01–01.05.1986 г. 21 сЗв	538	2	0	0,37	0	0	0	0	1,18	нет отличия от контроля
35	П.В.А.	60	ЛПА	1013	10	0	0,99	0	0	0	0	3,13	264
36	Р.А.О.	59	ЛПА 08-10.1986 г.	548	3	0	0,32	0	0	0	0,18	1,74	нет отличия от контроля
37	С.В.А.	67	ЛПА 1986 г.	579	3	1	0,37	0	0	0	0	2,19	нет отличия от контроля
38	С.М.А.	69	ЛПА 09.11.1986 г.	686	5	0	0,73	0	0	0	0,15	2,31	нет отличия от контроля
39	С.П.Н.	53	ЛПА	748	2	0	0,27	0	0	0	0	0,85	нет отличия от контроля
40	С.В.М.	62	ЛПА 27.12.1987 г. – 24.05.1988 г. 2,3 бэр	567	3	0	0,53	0,18	0	0	0	1,68	нет отличия от контроля
41	С.В.Н.	75	ЛПА 9,9 Р	733	3	0	0,41	0	0	0	0	1,30	нет отличия от контроля
42	С.А.И.	55	ЛПА 06.05.–30.05.1986 г. рак простаты без ЛФТО	709 ⁴	4	0	0,56	0	0	0	0	1,79	нет отличия от контроля
43	С.А.Е.	49	ЛПА 1986 г. 21 сЗв	872	2	0	0,23	0	0	0,11	0	0,73	нет отличия от контроля
44	С.А.Б.	48	Ж-ль зоны отселения 26-27.04.1986 г. 7 сЗв	974	3	0	0,31	0	0	0	0	0,97	нет отличия от контроля
45	Т.Л.А.	67	ЛПА 08.05–18.06.1988 г. 1,13 Р	737	2	0	0,27	0	0	0	0	0,86	нет отличия от контроля
46	Т.С.Н.	80	ЛПА 1986–1988 гг.	524	1	0	0,19	0	0	0	0	0,60	нет отличия от контроля
47	Ф.Г.Т.	70	ЛПА 18.05–08.06.1986 г.	283	2	0	0,71	0	0	0	0	2,24	нет отличия от контроля
48	Ф.Т.И.	65	ЛПА 26.04-06.1986 г. КБ 6	482	1	0	0,21	0	0	0	0	0,66	нет отличия от контроля
49	Х.Г.А.	55	ЛПА 11.08-13.09.1986	821	1	0	0,12	0	0	0	0	0,39	нет отличия от контроля
50	Ч.А.М.	64	ЛПА	569	0	0	0	0	0	0	0	0	нет отличия от контроля
51	Ч.В.А.	55	ЛПА 08-09.1986 г. 25 сЗв	668	6	0	0,90	0,15	0	0	0	2,85	263
52	Ш.М.Н.	69	ЛПА 02.03–18.06.1987 г. 12,2 сЗв	493	0	0	0	0	0	0	0	0	нет отличия от контроля
53	Ш.С.В.	61	ЛПА	456	3	0	0,66	0	0	0	0,22	2,09	нет отличия от контроля
54	Щ.А.В.	60	ЛПА 27.04–07.05.1986 г. 14 Р	707	5	0	0,71	0	0	0	0	2,24	нет отличия от контроля
53	Ю.В.И.	54	ЛПА 29.04–03.05.1986 г. 26 Р	598 ⁵	2	0	0,33	0	0	0	1	1,06	нет отличия от контроля
56	Я.Ю.Н.	62	ЛПА 1986 г.	763	1	0	0,13	0	0	0	0	0,42	нет отличия от контроля

Примечания:

1 – Сокращения: ж-ль – житель загрязнённой территории; ЛПА – участник ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в том или ином году (годах); ЛФТО – локальное фракционированное терапевтическое облучение в том или ином году; КБ 6 – Клиническая больница № 6.

2 – В расчёт частот aberrаций хромосом не вошла 1 сильно aberrантная клетка со следующими перестройками: 2 транслокации, 3 дисцентрика.

3 – Кроме указанных метафаз обнаружена 1 мультиaberrантная клетка с большим количеством полицентриков/дисцентриков и парных фрагментов.

4 – В расчёт частот aberrаций хромосом не вошла 1 aberrантная клетка с 2 дисцентриками с сопутствующими парными фрагментами.

5 – В расчёт частот aberrаций хромосом не вошла 1 сильно aberrантная клетка с 3 дисцентриками, 1 центрическим кольцом и 4 сопутствующими парными фрагментами

Таблица 2

Результаты классического цитогенетического анализа культур лимфоцитов периферической крови лиц, вовлечённых в ситуацию после аварии на Чернобыльской АЭС

№ п/п	Ф.И.О.	Число проанализированных клеток	Аберрации хромосомного типа (на 100 клеток)							Аберрации хроматидного типа (на 100 клеток)			
			Процент аберрантных клеток	Парные фрагменты	Дигенетрики	Центрические кольца	Ацентрические кольца	Атипичные хромосомы	Всего	Процент аберрантных клеток	Хроматидные фрагменты	Хроматидные обмены	Всего
1	Б.В.Г.	320	0	0	0	0	0	0	0	0,62	0,62	0	0,62
2	Б.В.В.	385	0,52	0,52	0	0	0	0	0	0,78	0,78	0	0,78
3	Б.С.А.	266	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	Г.Г.И.	418	0,48	0	0	0	0	0,48	0,48	0	0	0	0
5	Г.Н.В.	337	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6	Д.В.И.	296	0,34	0	0	0	0	0,34	0,34	0,34	0,34	0	0,34
7	Д.Ю.А.	317	0,95	0,95	0	0	0	0	0,95	0	0	0	0
8	Е.В.А.	369	0,27	0,27	0	0	0	0	0,27	0,81	0,54	0,27	
9	Е.А.П.	222	0	0	0	0	0	0	0	0,45	0,45	0	0,45
10	Е.Д.Б.	342	0,29	0,29	0	0	0	0	0,29	0,29	0,29	0	0,29
11	И.В.А.	396	0,51	0,51	0	0	0	0	0,51	0,25	0,25	0	0,25
12	К.Ж.И.	377	0,53	0,53	0,27	0	0	0	0,80	0	0	0	0
13	К.С.Н.	138	0,72	1,45	0	0	0	0	1,45	0	0	0	0
14	К.А.В.	304	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	К.Ю.А.	350	0,29	0,29	0	0	0	0	0,29	0,29	0,29	0	0,29
16	К.В.А.	189	0	0	0	0	0	0	0	1,06	1,06	0	1,06
17	К.В.И.	358	0,56	0	0,28	0	0	0,28	0,56	0,56	0,56	0	0,56
18	К.И.Н.	259	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	К.Е.И.	339	0,59	0,295	0	0	0	0,295	0,59	0,295	0,295	0	0,295
20	К.В.А.	368	0	0	0	0	0	0	0	0,27	0,27	0	0,27
21	К.А.В.	321	0	0	0	0	0	0	0	0,31	0,31	0	0,31
22	К.С.В.	365	0,55	0,275	0	0	0	0,275	0,55	0,55	0,55	0	0,55
23	Л.Е.А.	379	0,26	0,26	0	0	0	0	0,26	0,26	0,26	0	0,26
24	Л.Ю.Е.	318	0	0	0	0	0	0	0	0,94	0,94	0	0,94
25	Л.В.Н.	309	0,65	0,32	0	0	0	0,32	0,65	0,32	0,32	0	0,32
26	Л.В.И.	345	0,87	0,58	0	0	0	0,29	0,87	0,58	0,58	0	0,58
27	М.В.И.	360	0,56	0,56	0	0	0	0	0,56	0,28	0,28	0	0,28
28	Н.Н.П.	243	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	О.В.Р.	350	0,86	0,57	0	0	0	0,57	1,14	0,29	0,29	0	0,29
30	О.И.О.	307	0,65	0,65	0	0	0	0	0,65	0	0	0	0
31	П.Н.А.	344	0,58	0,58	0	0	0	0	0,58	0,58	0,58	0	0,58
32	П.С.Г.	373	0,27	0,27	0	0	0	0	0,27	0,27	0,27	0	0,27
33	П.А.Н.	350	0,86	0,57	0	0	0	0,29	0,86	0,29	0,29	0	0,29
34	П.В.М.	334	0,30	0	0,30	0	0	0	0,30	0,90	0,90	0	0,90
35	П.В.А.	341	0,88	0,30	0	0	0	0,59	0,88	0,59	0,59	0	0,59
36	Р.А.О.	282	1,06	0,71	0	0	0	0,35	1,06	0	0	0	0
37	С.В.А.	258	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	С.В.Н.	335	0,89	0,89	0,30	0,60	0	0,30	2,09	0,30	0,30	0	0,30
39	С.А.И.	256	0,78	0,78	0	0	0	0	0,78	0,39	0,39	0	0,39
40	С.М.А.	374	1,07	1,34	0	0	0	0	1,34	0,80	0,80	0	0,8/0
41	С.П.Н.	346	0	0	0	0	0	0	0	0,58	0,29	0,29	0,58
42	С.В.М.	279	0,36	0,36	0	0	0	0	0,36	0	0	0	0
43	С.А.Е.	309	0,65	0,65	0	0	0	0	0,65	0	0	0	0
44	С.А.Б.	308	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	Т.Л.А.	368	0,54	0,54	0	0	0	0	0,54	0,27	0,27	0	0,27
46	Т.С.Н.	386	0,78	0,78	0	0	0	0,26	1,04	0,52	0,26	0,26	0,78
47	Ф.Г.Т.	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
48	Ф.Т.И.	276	1,09	1,09	0	0	0	0	1,09	0	0	0	0
49	Х.Г.А.	389	0,51	0,51	0,51	0	0	0	1,03	0,51	0,51	0	0,51
50	Ч.А.М.	330	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	Ч.В.А.	312	0,32	0,32	0	0	0	0	0,32	0,32	0	0,32	0,32
52	Ш.М.Н.	351	0,28	0	0	0	0	0,28	0,28	1,14	1,14	0	1,14
53	Ш.С.В.	364	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	Щ.А.В.	357	0,28	0	0	0	0	0,28	0,28	0,28	0,28	0	0,28
53	Ю.В.И.	280	0,36	0,36	0	0	0	0	0,36	0	0	0	0
56	Я.Ю.Н.	377	0	0	0	0	0	0	0	0,53	0,53	0	0,53

ренной [15] (в зависимости от выбранной шкалы) силы между цитогенетическими и физическими оценками дозы ($r = 0,4117$ при $p = 0,0040$). В работе [16] было показано, что хорошее соответствие между классической цитогенетической оценкой (до 1 года после облучения, когда, по данным авторов, элиминация аберраций хромосомом ещё не существенна) с документированной дозой наблюдалось только у 25 % ликвидаторов. В 50 и 25 % случаев доза по документам была соответственно занижена или завышена. Эти данные говорят об условной точности документально зарегистрированных физических оценок доз.

Результаты использования классического цитогенетического метода показали, что почти у всех обследованных лиц, кроме одного человека, общая частота перестроек хромосом и частота аберраций хромосом – индикаторов радиационного воздействия – значимо не отличались от фоновых значений [17]. У пациента № 41 (табл. 2) эта частота аберраций была повышена, главным образом, за счёт наличия клетки с 2 центрическим кольцами, хотя имелось по 1 клетке с дицентриком и атипичной хромосомой. При этом частота FISH-регистрируемых транслокаций не превышала фоновых значений. Весьма вероятно, что эта ситуация также является следствием действия α -излучателей.

Как мы уже отмечали в работе [1], из-за неоднородности всей группы обследованных людей мы не стремились рассчитывать какие-либо средние показатели, больше ориентируясь на выявление индивидуальных отклонений наблюдаемых частот аберраций хромосом от их фоновых значений. Единственное исключение было сделано для атипичных хромосом, которые по своей сути представляют собой результат реципрокных транслокаций и инверсий. При классической окраске хромосом их сумма в обследованной группе равнялась 31 перестройке на 37044 проанализированные метафазы (0,000837), что существенно не отличалось от установленного в нашей лаборатории [17] контрольного уровня (2 на 3800 клеток, 0,000526) для жителей г. Москвы ($p = 0,0016$, точный критерий Фишера). Так как у ряда обследованных лиц наблюдалось превышение обнаруженной частоты FISH-регистрируемых транслокаций над фоновыми значениями, то данное обстоятельство, по-видимому, обусловлено большей эффективностью FISH-метода при идентификации реципрокных транслокаций.

Выводы

Совместное рассмотрение результатов цитогенетических исследований через 28,4–30,4 года [1] и через 29,7–30,4 года (настоящая статья) после радиационной аварии на Чернобыльской АЭС, несмотря на примерно двукратное увеличение обследованного контингента, в целом не привела к существенной трансформации сделанных ранее выводов.

1. Использование одноцветного FISH-метода окраски хромосом через примерно 28–30 лет после аварии на Чернобыльской АЭС позволяет осуществлять ретроспективную оценку дозы облучения всего тела у лиц, вовлечённых в данную ситуацию.

2. При классической окраске хромосом обнаруженные в те же сроки индивидуальные уровни аберраций нестабильного типа практически не отличались от их фоновых значений. Сумма атипичных хромосом в обследованной группе также существенно не превышала контрольный уровень.

3. Обнаружение в культурах лимфоцитов периферической крови отдельных лиц единичных сильно(мульти)аберрантных метафаз является характерным для людей, пребывавших/пребывающих на территориях, загрязнённых в результате аварии на Чернобыльской АЭС, что, очевидно, связано с присутствием α -излучающих радионуклидов, хотя дозиметрическая трактовка этих данных остаётся неясной.

4. Корреляция между физическими и биологическими оценками доз, хотя и имеется, однако является весьма слабой. Поэтому, по нашему мнению, точность чернобыльских документально зарегистрированных физических оценок доз сомнительна.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Нугис В.Ю., Бушманов А.Ю., Западская Е.Э. и соавт. Цитогенетические исследования через 28–29 лет после аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 4. С. 35–42.
- Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. – Vienna: IAEA. 2011. 229 pp.
- Нугис В.Ю., Козлова М.Г. Цитогенетические исследования в двух ситуациях обнаружения неконтролируемых источников ионизирующего излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 2. С. 37–46.
- Lucas J.N., Awa A., Straume T. et al. Rapid translocation frequency analysis in human decades after exposure to ionizing radiation // Int. J. Radiat. Biol. 1992. Vol. 62. № 1. P. 53–63.
- Mendelsohn M.L., Mayall B.H., Bogart E. et al. DNA content and DNA-based centromeric index of 24 human chromosomes // Science. 1973. Vol. 179. № 78. P. 1126–1129.
- Снигирева Г.П., Богомазова А.Н., Новицкая Н.Н. и соавт. Биологическая индикация радиационного воздействия на организм человека с использованием цитогенетических методов. Медицинская технология № ФС-2007/015-У. – М. 2007. 29 с.
- Воробцова И.Е., Семенов А.В. Возрастная динамика частоты спонтанных и индуцированных *in vitro* хромосомных аберраций в лимфоцитах крови человека при естественном и лучевом старении // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50. № 3. С. 253–258.
- Sigurdson A.J., Ha M., Hauptmann M. et al. International study of factors affecting human chromosome translocations // Mutat. Res. 2008. Vol. 652. № 2. P. 112–121.
- Whitehouse C.A., Edwards A.A., Tawn E.J. et al. Translocation yields in peripheral blood lymphocytes from control populations // Int. J. Radiat. Biol. 2005. Vol. 81. № 2. P. 139–145.
- Бакаева О.А. Необходимость использования поправки Йетса в критерии χ^2 проверки независимости качественных переменных // Научные исследования и их практическое применение. Современное состояние и пути развития 2012. Сб. науч. трудов SWorld Междунар. научно-практ. конф. – Одесса: КУПРИЕНКО. 2012. Т. 2. Вып. 3. С. 82–83.
- Домрачева Е.В., Кузнецов С.А., Шкловский-Корди Н.Е., Воробьев А.И. Клетки с многочисленными хромосомными аберрациями, обнаруженные у жителей Чернобыльского региона // Гематология и трансфузиология. 1991. Т. 36. № 11. С. 36–37.
- Domracheva E.V., Rivkind N.B., Aseeva E.A. et al. Stable and unstable aberrations in lymphocytes of Chernobyl accident clearance workers carrying rogue cells // Appl. Radiat. and Isotopes. 2000. Vol. 52. № 5. P. 1153–1159.
- Асеева Е.А., Снигирева Г.П., Неверова А.Л. и соавт. Клетки с множественными хромосомными нарушениями в группах лиц, подвергшихся облучению при различных ситуациях и их возможная биологическая роль // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 5. С. 552–562.

14. Бюль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. – СПб.: ДиаСофтЮП. 2005. 608 с.
15. Андреева М.М., Волков В.Р. Корреляционный анализ в социологических исследованиях // Вестник Казанского технологического университета. 2013. Т. 16. № 7. С. 271–274.
16. Мазник Н.А., Винников В.А., Мазник В.С. Оценка распределения индивидуальных доз облучения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС по результатам цитогенетического анализа // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43. № 4. С. 412–419.

17. Севан'каев А.В., Хвостунов И.К., Снигирева Г.П. и соавт. Сравнительный анализ результатов цитогенетических обследований контрольных групп лиц в различных отечественных лабораториях // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 1. С. 5–24.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2017. Vol. 62. № 3

Radiation Medicine

DOI 10.12737/article_5927e7f0092c62.96839938

Cytogenetic Radiation Dose Indication in about 30 Years after the Accident at the Chernobyl NPP

V.Yu. Nugis, A.Yu. Bushmanov, M.G. Kozlova, O.A. Tikhonova

State Research Center – Burnasyn Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia. E-mail: nugisvju@list.ru

V.Yu. Nugis – Head of Lab., Dr. Sc. Biol.; A.Yu. Bushmanov – First Deputy Director General, Dr. Sc. Med., Prof.; M.G. Kozlova – Research Worker; O.A. Tykhonova – Head of Lab., PhD Med.

Abstract

Purpose: Retrospective biological dose indication based on cytogenetic examination of essentially liquidators who worked in various years by 29.7–30.4 years after the Chernobyl accident.

Material and methods: The cytogenetic investigation of peripheral blood lymphocyte cultures using the classical method and single-color FISH-staining of chromosomes in parallel.

Results: In general the frequencies of FISH-detected translocations were above background levels in 17 from 56 people. Dose estimates ranged from 172 to 624 mSv. The single highly aberrant cells contained mostly unstable chromosome aberrations were detected by FISH-analysis in 4 examined individuals. The presence or absence of such cells was not associated with the availability of an estimated dose cytogenetically. Analysis of the data obtained by means of a classical method showed that only one liquidator had the general frequency of chromosome rearrangements and frequency of chromosome aberrations – indicators of radiation effects – exceeded background values.

Conclusion: 1. Using single-color FISH-painting of chromosomes in about 28–30 years after the accident at the Chernobyl NPP allows carrying out a retrospective dose assessment for persons involved in the situation.

2. In classical painting of chromosomes the individual levels of unstable type aberrations found at the same time did not differ from their baseline values. The amount of abnormal chromosomes in the studied group was also not significantly higher than the control level.

3. The detection of single highly aberrant metaphases in peripheral blood lymphocyte cultures of some persons is typical for people who stayed in areas contaminated by the Chernobyl nuclear disaster. It is obviously due to the presence of alpha-emitting radionuclides, although dosimetric interpretation these data remains unclear.

4. The correlation between the physical and biological dose estimates was very low although it was statistically significant. Therefore, in our opinion, the accuracy of the Chernobyl documented physical dose estimates is questionable.

Key words: chromosome aberrations, peripheral blood, lymphocytes culture, accidental irradiation, the accident at the Chernobyl NPP

REFERENCES

1. Nugis V.Yu., Bushmanov A.Yu., Zapadninskaya E.E. Citogeneticheskie issledovaniya cherez 28–29 let posle avarii na Chernobyl'skoj AEHS // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2016. Vol. 61. № 4. P. 35–42. (In Russian).
2. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. – Vienna: IAEA. 2011. 229 pp.
3. Nugis V.Yu., Kozlova M.G. Citogeneticheskie issledovaniya v dvuh situacijah obnaruzheniya nekontroliruemih istochnikov ioniziruyushchego izlucheniya // Med. radiol. i radiac. bezopasnost'. 2015. Vol. 60. № 2. P. 37–46. (In Russian).
4. Lucas J.N., Awa A., Straume T. et al. Rapid translocation frequency analysis in human decades after exposure to ionizing radiation // Int. J. Radiat. Biol. 1992. Vol. 62. № 1. P. 53–63.
5. Mendelsohn M.L., Mayall B.H., Bogart E. et al. DNA content and DNA-based centromeric index of 24 human chromosomes // Science. 1973. Vol. 179. № 78. P. 1126–1129.
6. Snigireva G.P., Bogomazova A.N., Novickaya N.N. i soavt. Biologicheskaya indikatsiya radiatsionnogo vozdejstviya na organizm cheloveka s ispol'zovaniem citogeneticheskikh metodov. Medicinskaya tekhnologiya № FS-2007/015-U. – M. 2007. 29 pp. (In Russian).
7. Vorobcova I.E., Semenov A.V. Vozrastnaya dinamika chastoty spontannyh i inducirovannyh *in vitro* hromosomnyh aberracij v limfocitah krovi cheloveka pri estestvennom i lucheovom starenii // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2010. Vol. 50. № 3. P. 253–258. (In Russian).
8. Sigurdson A.J., Ha M., Hauptmann M. et al. International study of factors affecting human chromosome translocations // Mutat. Res. 2008. Vol. 652. № 2. P. 112–121.
9. Whitehouse C.A., Edwards A.A., Tawn E.J. et al. Translocation yields in peripheral blood lymphocytes from control populations // Int. J. Radiat. Biol. 2005. Vol. 81. № 2. P. 139–145.
10. Bakaeva O.A. Neobhodimost' ispol'zovaniya popravki Jetsta v kriterii χ^2 proverki nezavisimosti kachestvennyh peremennyh // Nauchnye issledovaniya i ih prakticheskoe primenenie. Sovremennoe sostoyanie i puti razvitiya 2012. Cb. nauch. trudov SWorld Mezhdunar. nauchno-prakt. konf. – Odessa: KUPRIENKO. 2012. Vol. 2. Vyp. 3. P. 82–83. (In Russian).
11. Domracheva E.V., Kuznecov S.A., Shklovskij-Kordi N.E., Vorob'ev A.I. Kletki s mnogochislennymi hromosomnymi aberracijami, obnaruzhennye u zhitelej Chernobyl'skogo regiona // Gematologiya i transfuziologiya. 1991. Vol. 36. № 11. P. 36–37. (In Russian).
12. Domracheva E.V., Rivkind N.B., Aseeva E.A. et al. Stable and unstable aberrations in lymphocytes of Chernobyl accident clearance workers carrying rogue cells // Appl. Radiat. and Isotopes. 2000. Vol. 52. № 5. P. 1153–1159.
13. Aseeva E.A., Snigireva G.P., Neverova A.L. i soavt. Kletki s mnozhestvennymi hromosomnymi narusheniyami v gruppah lic, podvergnutyh oblucheniyu pri razlichnyh situacijah i ih vozmozhnaya biologicheskaya rol' // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2009. Vol. 49. № 5. P. 552–562. (In Russian).
14. Byuyul A., Cefel P. SPSS: iskustvo obrabotki informacii. SPb.: Di-aSoftYuP, 2005. 608 p. (In Russian).
15. Andreeva M.M., Volkov V.R. Korrelyacionnyy analiz v sociologicheskikh issledovaniyah // Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta. 2013. Vol. 16. № 7. P. 271–274.
16. Maznik N.A., Vinnikov V.A., Maznik V.S. Ocenka raspredeleniya individual'nyh doz oblucheniya u likvidatorov posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AEHS po rezul'tatam citogeneticheskogo analiza // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2003. Vol. 43. № 4. P. 412–419. (In Russian).
17. Sev'an'kaev A.V., Hvostunov I.K., Snigireva G.P. i soavt. Sravnitel'nyj analiz rezul'tatov citogeneticheskikh obsledovanij kontrol'nyh grupp lic v razlichnyh otechestvennyh laboratoriyah // Radiac. biologiya. Radioehkologiya. 2013. Vol. 53. № 1. P. 5–24. (In Russian).

DOI 10.12737/article_5927f40e8f1b58.14975996

Ю.А. Кураченко¹, Ю.Г. Забарянский², Е.А. Онищук³**ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОНЕЙТРОНОВ ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

1. Обнинский институт атомной энергетики ИАТЭ НИЯУ «МИФИ», Обнинск. E-mail: ykurachenko@mail.ru;
2. Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского, Обнинск; 3. Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

Ю.А. Кураченко – главн. н.с. ИАТЭ, д.ф.-м.н., проф.; Ю.Г. Забарянский – аспирант ФЭИ; Е.А. Онищук – м.н.с., МРНЦ, аспирант МИФИ

Реферат

Цель: Показать возможность проведения нейтронной терапии на пучке фотонейтронов из мишени мощного ускорителя электронов при обеспечении требуемой дозы в опухоли за приемлемое время экспозиции и при минимальном облучении нормальных тканей организма пациента.

Материал и методы: Генерация нейтронов из мишени ускорителя электронов происходит двухступенчато: $e^- \rightarrow \gamma \rightarrow n$, причём в выбранном диапазоне энергии электронов 20–100 МэВ выход тормозного излучения многократно (на ~3 порядка) превышает «полезный» выход нейтронов. Отсюда возникает проблема избирательного подавления «вредного» для лучевой терапии фотонного излучения при минимальном ослаблении потока нейтронов в выводимом пучке. Для решения общей задачи формирования пучка нейтронов необходимого спектрального состава и достаточной интенсивности решён ряд расчётных задач подбора оптимальной конфигурации и состава блока вывода пучка. Особое внимание уделено минимизации дополнительного облучения пациента тормозным (генерация электронами) и вторичным (генерация нейтронами) гамма-излучением мишени и материалов блока вывода.

Результаты: Полученная конфигурация блока вывода обеспечивает требуемое качество пучка применительно к задачам нейтроннозахватной терапии (НЗТ), которая является единственной конкурентоспособной технологией нейтронной терапии на фоне массового применения протонной терапии и др. методик, избирательно поражающих мишень при минимальной лучевой нагрузке на окружающие органы и ткани. При характеристиках коммерчески доступных ускорителей (средний ток 4 мА, энергия электронов 35 МэВ) плотность потока эпитепловых фотонейтронов, требуемых для НЗТ, на выходе пучка на порядок и более превышает величины, характерные для существующих и проектируемых реакторных пучков.

Выводы: Предложенная схема генерации и вывода фотонейтронов для НЗТ имеет ряд несомненных преимуществ перед традиционными подходами:

- а) применение ускорителей электронов для получения нейтронов гораздо безопаснее и дешевле использования традиционных реакторных пучков;
- б) ускоритель с мишенью, блок вывода пучка с необходимыми устройствами и оснасткой могут быть без особых проблем размещены на территории клиники;
- с) применяемая мишень – жидкий галлий, который также служит и теплоносителем, является экологически чистым материалом: его активация весьма незначительна и быстро (за ~ 4 сут) спадает до уровня фона.

Ключевые слова: ускоритель электронов, вольфрам-галлиевая мишень, тормозное излучение, фотонейтроны, нейтроннозахватная терапия, оптимизация характеристик пучка

Поступила: 01.02.2017. Принята к публикации: 19.04.2017

Введение

Работа посвящена обсуждению возможности создания нейтронного источника высокой интенсивности на основе жидкого галлия в составе комбинированной мишени мощного ускорителя электронов средних энергий. Кроме того, рассмотрены направления оптимизации выхода нейтронов из мишени и формирования спектра, необходимого для задач нейтроннозахватной терапии (НЗТ).

Основные принципы использования фотоядерных нейтронов, получаемых на электронных ускорителях, для производства радиоизотопов и медицины изложены в [1].

Галлий как мишень и теплоноситель

Для производства нейтронов предлагается комбинированная W+Ga мишень, в качестве теплоносителя выбран галлий. Стационарный фрагмент мишени – матрица из тугоплавкого вольфрама, через которую протекает галлий, позволяет резко увеличить выход фотонейтронов по сравнению с мишенью только из галлия. При взаимодействии ускоренных электронов с массивной мишенью вольфрам+галлий основной канал потери энергии – тормозное излучение. При энергиях электронов выше 15 МэВ тормозные кванты, поглощаясь ядрами вольфрама и галлия, производят

нейтроны в реакциях (γ, n) в области гигантского дипольного резонанса. Спектр фотонейтронов близок к спектру нейтронов деления урана.

Природный галлий представлен двумя изотопами: ^{69}Ga (60,1 %) + ^{71}Ga (39,9 %). Это легкоплавкий металл ($t_{\text{пл}} = 29,8^\circ\text{C}$) плотностью 5,904 г/см³ в твёрдом состоянии и 6,095 г/см³ в жидком. Будучи расплавлен, галлий длительное время остаётся в жидкой фазе при комнатной температуре. Отличительная особенность галлия – большой температурный интервал жидкого состояния (около 2200 градусов), что гарантирует возможность ввода в мишенный блок пучка практически любой мощности (≥ 100 кВт) без значимых усилий по обеспечению скорости течения жидкого металла. Полный выход первичных нейтронов с поверхности галлиевой мишени, как показывают расчёты, составляет около 10^{14} н/с на 100 кВт пучка. Подобные потоки нейтронов вполне реально получить, используя коммерчески доступные линейные ускорители электронов с энергией 20–50 МэВ.

Активация природного галлия происходит за счёт фотореакций и реакций под действием собственных нейтронов. Основные процессы: $^{69,71}\text{Ga}(\gamma, n)^{68,70}\text{Ga}$, $^{69,71}\text{Ga}(n, 2n)^{68,70}\text{Ga}$, $^{69,71}\text{Ga}(n, \gamma)^{70,72}\text{Ga}$. Они приводят к наработке короткоживущих продуктов ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68,3$ мин), ^{70}Ga ($T_{1/2} = 21,2$ мин) и ^{72}Ga ($T_{1/2} = 14,1$ ч). Как показывают расчёты, при генерации нейтронных

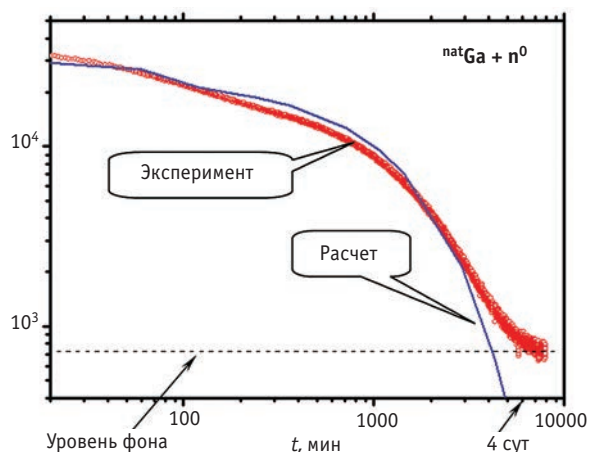


Рис. 1. Снижение активности галлия после типичных сценариев облучения

полей, приемлемых для НЗТ, и при условии циркуляции рабочего тела мишени, полная активность галлия (для типичных сценариев облучения и количества сеансов) спадает до уровня природного фона за время, не превышающее 4 сут (рис. 1). Таким образом, использование фотоядерных процессов, инициируемых электронным пучком в комбинированной W+Ga-мишени, позволяет достаточно просто получить высокоинтенсивный нейтронный источник ($\sim 10^{14}$ н/с) без применения делящихся материалов, обладающий важным экологическим свойством – отсутствием долгосрочной радиоактивности рабочего тела, что существенно расширяет его применимость.

Технология вывода пучка

Блок вывода пучка (БВ) функционально состоит из коллимационной системы (КС) и локальной защиты от излучений (ЛЗ). Коллимационная система состоит из собственно коллиматора (КЛ) (материал КЛ – рассеиватель, обычно Pb или Bi), формирователя спектра ФС и фильтров (гамма-фильтр (ГФ) – тяжёлый материал; фильтр тепловых нейтронов (ТНФ) – обычно кадмий, карбид бора). Формирователь спектра – замедлитель с особенностями в сечениях взаимодействия, которые обеспечивают требуемый для процедуры, например, НЗТ, спектральный состав нейтронов. В реальной кон-

струкции элементы БВ сочетают различные функции, например, ФС является отчасти ЛЗ и наоборот.

Блок вывода (ср. [1, 2]) конструкционно представляет собой осесимметричную систему цилиндрических и конических слоев материалов защиты и коллимационной системы; аксиальное сечение блока показано на рис. 2. В целом БВ подобен блоку вывода пучков нейтронов различных установок для НЗТ (см., напр. [3–8]). Отличие в том, что в случае фото-нейтронов формирователем спектра служит тяжёлый материал (дифторид свинца PbF_2 , плотность $8,37 \text{ г/см}^3$, $t_{пл} = 820^\circ \text{C}$). При подавляющем доминировании фотонов в канале вывода (и по плотности, и по энергии) модератор, формирующий спектр НЗТ на выходе канала, должен иметь максимально возможную плотность для подавления гамма-излучения – но при сохранении необходимых свойств замедлителя. Единственно возможным материалом, в наибольшей степени сочетающим свойства собственно модератора и гамма-фильтра, в данном случае является дифторид свинца. Слой гидрида циркония, наряду с другими материалами, исполняет функцию защиты от излучений. Далее все приводимые результаты нормированы на средний ток электронов 4 мА при энергии электронов 35 МэВ.

Качество пучков для НЗТ

Поскольку большая часть доступных в литературе данных нормирована на конкретное содержание ^{10}B в здоровой ткани и опухоли, именно, на 18 ppm для здоровой ткани и 65 ppm для опухоли, во всех расчетах далее используются эти значения.

Для сопоставления с рассчитываемым пучком из мишени электронного ускорителя привлекаются характеристики нейтронных пучков существующих и проектируемого реакторов:

- «эталонный» для НЗТ пучок FCB¹ MIT (измерения, [9, 10]), в настоящее время выведен из эксплуатации;
- пучок эпитепловой колонны быстрого реактора TAPIRO ([11–15]), ориентированный на приме-

¹ Compound Biological Effectiveness (CBE, [21], p. 34).

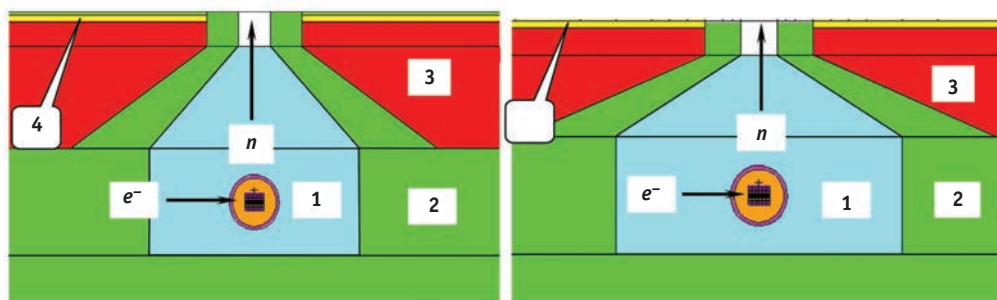


Рис. 2. Аксиальное сечение для двух версий модели БВ: слева – 1-я, базис (расстояние центр мишени – выход канала) 55 см; справа – 2-я, базис 46 см. Представлены фрагменты БВ с КС: канал, заполненный ФС (1, дифторид свинца PbF_2 , выполняет также функцию ГФ); канал окружён КЛ (2, Pb, основная функция – замедление и канализация нейтронов). В КС гидрид циркония $ZrH_{1,8}$ (3) несёт функцию ЛЗ, на выходе канала борированный полиэтилен (4) является ТНФ. Конфигурация 2-й версии обеспечивает максимальную плотность потока нейтронов на выходе заполненного канала ($\sim 2 \cdot 10^{10}$ нейтр/см²с)

- ние в НЗТ (расчёт, подтвержденный измерениями; пучок также выведен из эксплуатации);
- пучок специализированного медицинского реактора МАРС (расчет, [16, 17]).

Характеристики пучков “in air”

Эти функционалы описывают поле излучений на выходе пучка без облучаемого фантома и упрощают задачу выбора оптимальных конфигурации и состава материалов блока вывода (без трудоёмких расчетов функционалов “in phantom”). Предполагается, что если характеристики пучка «в воздухе» удовлетворяют конкретным критериям, выработанным мировым сообществом, то следует ожидать, что и функционалы «в фантоме» также будут удовлетворять требованиям НЗТ.

Приведем общепринятые значения основных критериев “in air” (см., напр. [18–20]):

- плотность потока эпитепловых ($0,4 \text{ эВ} < E < 10 \text{ кэВ}$) нейтронов

$$\Phi_{epi} \geq 10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}; \quad (1)$$

- отношение мощности поглощенной дозы гамма-излучения к плотности потока эпитепловых нейтронов

$$D_{\gamma} / \Phi_{epi} < (2 \div 5) \times 10^{-11} \text{ сГр} \times \text{см}^2; \quad (2)$$

- отношение мощности поглощенной дозы быстрых ($E > 10 \text{ кэВ}$) нейтронов к плотности потока эпитепловых нейтронов

$$D_{fast} / \Phi_{epi} < (2 \div 5) \times 10^{-11} \text{ сГр} \times \text{см}^2; \quad (3)$$

- отношение аксиального тока эпитепловых нейтронов к потоку

$$J_{epi} / \Phi_{epi} > 0,7. \quad (4)$$

Таблица 1

Плотность потока, спектральный состав и средняя энергия нейтронов на выходе проектируемого (МАРС) и существующего (ТАПИРО) реакторных пучков в сопоставлении с характеристиками пучков фотоядерных нейтронов

		Φ_{tot} см ⁻² с ⁻¹ , 10 ⁹	Φ_{epi}/Φ_{tot} %	Φ_{fast}/Φ_{tot} %	Φ_{therm}/Φ_{tot} %	E^{Φ}_{aver} МэВ
Желательные для НЗТ значения		> 1	~100	→ 0	→ 0	–
FCB MIT		4,2	?	?	?	?
МАРС		1,24	81,6	13,4	5,0	0,0337
ТАПИРО		1,07	73,6	6,5	20,0	0,00857
Фотоядерные пучки	1-я версия	8,26	83,2	16,7	0,11	0,0269
	2-я версия	18,5	74,9	25,1	0,014	0,0345

Таблица 2

НЗТ-характеристики на выходе реакторных и фотоядерных пучков: плотность потока эпитепловых нейтронов, «загрязнение» пучка γ -излучением и быстрыми нейтронами, направленность

		$\Phi_{epi}, \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}, 10^9$	$D_{\gamma}/\Phi_{epi}, \text{ сГр}\cdot\text{см}^2, 10^{-11}$	$D_{fast}/\Phi_{epi}, \text{ сГр}\cdot\text{см}^2, 10^{-11}$	J_{epi}/Φ_{epi} (ток к потоку)
Желательные для НЗТ значения		≥ 1	$< 2-5$	$< 2-5$	$\geq 0,7$
FCB MIT		?	1,3	4,3	0,8
МАРС		1,01	5,38	11,8	0,8
ТАПИРО		0,788	6,77	8,49	0,8
Фотоядерные пучки	1-я версия	6,87	0,907	10,3	0,8
	2-я версия	13.9	0.0407	15.9	0.8

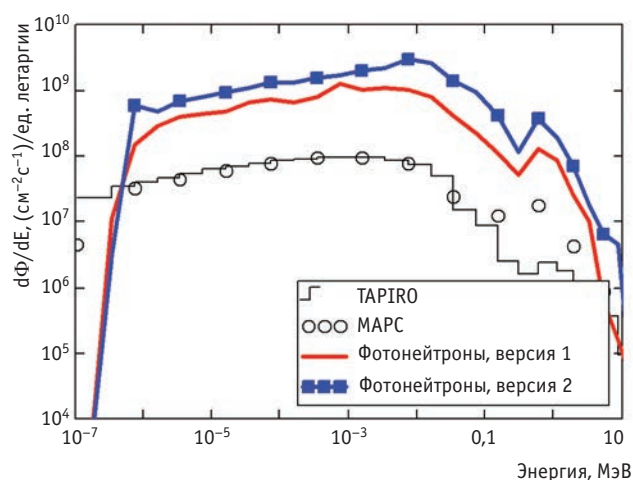


Рис. 3. Спектры нейтронов на выходе канала для НЗТ

Кроме того, для снижения «вредной» дозы на входе в ткань очевидно, что необходимыми является требования $\Phi_{epi} \rightarrow \Phi_{tot}$; $\Phi_{fast} \rightarrow 0$; $\Phi_{therm} \rightarrow 0$ (Φ_{therm} – плотность потока тепловых нейтронов).

В табл. 1 приведены основные значения критериев “in air” для сопоставляемых пучков. Для фотонейтронов представлены данные для двух близких вариантов блока вывода (см. рис. 2). В табл. 2 представлены собственно НЗТ-критерии. Из приведённых данных следует сделать вывод о том, что по характеристикам “in air” (или “free beam”) предлагаемые пучки фотонейтронов не уступают и даже отчасти превосходят реакторные пучки для НЗТ. Этот вывод подкрепляется рис. 3, на котором представлены спектральные характеристики нейтронов на выходе пучка.

Характеристики пучков “in phantom”

Из самых общих представлений о механизме НЗТ следует общее требование максимизировать дозу в

Таблица 3

Основные характеристики «in phantom» рассматриваемых пучков

		Мощность P , кВт	AD , см	AR	$ADDR$, сГр-экв/мин	P/Φ_{epi} , кВт/см ⁻² с ⁻¹ , 10 ⁹
Реакторные нейтроны	FCB MIT	6000	9,7	5,0	172	2000
	TAPIRO	5	9,70	5,30	32,6	6,35
	МАРС	10	7,85	5,24	32,8	9,90
Фотонейтроны	Версия 1	140	9,87	5,42	270	12,1
	Версия 2	140	10,0	4,58	625	10,1

опухоли и при этом минимизировать дозу в здоровой ткани. Но этого требования явно недостаточно. Мировое сообщество выработало несколько связанных взаимодополняющих критериев, ранжировать которые по степени важности, вообще говоря, не представляется возможным. Традиционно основными считаются критерии, предложенные сотрудниками Массачусетского технологического института (MIT) около 40 лет назад [9, 10], дополненные позже мировым сообществом (см., напр., в [20]).

Итак, при НЗТ дозы в мишени и в ткани формируются следующим образом:

$$D_{tumor} = СБЭ_{B,tumor} \times D_{B,tumor} + ОБЭ_N \times D_N + ОБЭ_O \times D_O + ОБЭ_{fast} \times D_{fast} + ОБЭ_{\gamma} \times D_{\gamma};$$

$$D_{tissue} = СБЭ_{B,tissue} \times D_{B,tissue} + ОБЭ_N \times D_N + ОБЭ_O \times D_O + ОБЭ_{fast} \times D_{fast} + ОБЭ_{\gamma} \times D_{\gamma}; \quad (5)$$

где

- $ОБЭ$ – относительная биологическая эффективность излучений, $СБЭ$ – составная (сочетанная) биологическая эффективность² реакции $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$, а D – мощность поглощенной дозы;
- $D_{B,tumor}$, $D_{B,tissue}$ – мощность поглощенной дозы в результате реакции $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ в опухоли и ткани соответственно;
- D_N – компонента, обусловленная взаимодействиями нейтронов с ядрами азота;
- D_O – компонента, определяемая реакциями на изотопах кислорода;
- D_{fast} – компонента, обусловленная замедлением нейтронов на ядрах водорода;
- D_{γ} – мощность поглощенной дозы, формируемая гамма-квантами пучка, а также вторичными гамма-квантами, сопровождающими перенос нейтронов в ткани.

Сотрудниками MIT было предложено три основных критерия качества пучка:

1. Предельная глубина «выигрыша» AD^3 – глубина x в ткани, на которой доза в опухоли становится равной максимальной дозе в ткани:

$$D_{tumor}(x) = D_{tissue}^{max}. \quad (6)$$

Эта величина характеризует проникающую способность нейтронов пучка.

2. «Выигрыш» AR (*Advantage Ratio*) – отношение одномерных интегралов по глубине ткани, обычно по оси пучка:

$$AR = \frac{\int_0^{AD} D_{tumor}(x) dx}{\int_0^{AD} D_{tissue}(x) dx}. \quad (7)$$

Этот критерий характеризует пучок с точки зрения интеграла «повреждающей» дозы на здоровую ткань: чем больше величина AR , тем, при прочих равных, получит меньшую дозу здоровая ткань. Интегрирование выполняется по наиболее важному направлению, совпадающему с осью пучка.

3. Мощность дозы в опухоли на предельной глубине «выигрыша» $ADDR^4$

$$ADDR = D_{tumor}(AD). \quad (8)$$

Это «клинический» критерий, определяющий продолжительность необходимой экспозиции. Чем больше $ADDR$, тем, при прочих равных, меньше это время. Для пучка FCB MIT эта величина, благодаря конвертеру тепловых нейтронов, достаточно велика: $D_{tumor}(AD) = 126 \div 172$ сГр-экв./мин, в зависимости от мощности реактора и содержания бора.

Но на практике дело не ограничивается этими критериями. Важным и повсеместно используемым критерием является еще один.

4. Терапевтическое отношение TR^5 (см., напр., в [20]) – отношение «полезной» дозы в опухоли на глубине x к максимальной «вредной» дозе в ткани на оси пучка:

$$TR(x) = \frac{D_{tumor}(x)}{D_{tissue}^{max}}, \quad (9)$$

где дозы в опухоли (D_{tumor}) и в ткани (D_{tissue}) определяются в соответствии с (5). Это очевидная характеристика того, в какой степени пучок является эпитепловым.

В табл. 3 приведены значения основных критериев «in phantom» для сопоставляемых пучков, а на рис. 4 представлено терапевтическое отношение. В табл. 3 приведена также «цена» эпитеплового нейтрона в киловаттах мощности установки. По отношению к этому параметру представленные «генераторы» нейтронов группируются следующим образом:

² Compound Biological Effectiveness (CBE, [21], p. 34).

³ Advantage Depth

⁴ Advantage Depth Dose Rate

⁵ Therapeutic Ratio

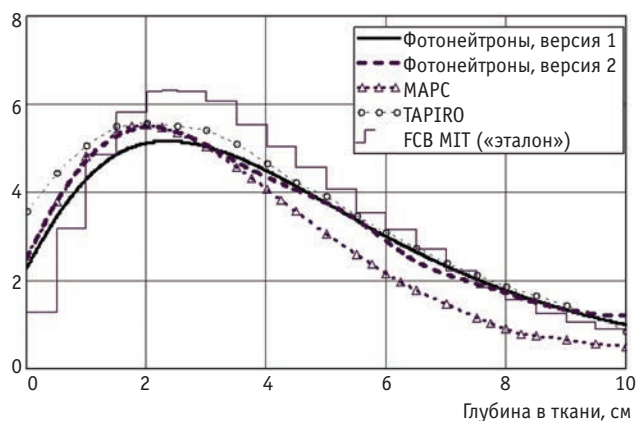


Рис. 4. Терапевтическое отношение для рассматриваемых пучков

- неспециализированные исследовательские реакторы типа реактора MIT, для которых «цена» эпитеплового нейтрона максимальна (несмотря на наличие в данном случае «промежуточного усилителя» – конвертера тепловых нейтронов);
- специализированные/высокопоточные реакторы с малой базой «источник – позиция пациента» МАРС и TAPIRO с минимальной «ценой» нейтрона;
- фотонейтроны из мишени мощного ускорителя электронов, «цена» нейтрона на которых приближается к таковой на специализированных реакторах.

Если же расширить понятие «цены» нейтрона, генерируемого каким-либо устройством, включив затраты на сооружение генератора и его эксплуатацию, а также безопасность в целом сооружения и последствия возможной аварии, то преимущества описываемого генератора фотонейтронов становятся бесспорными.

Проблема теплосъёма

Двухступенчатая схема генерации фотонейтронов обуславливает необходимость организации отво-

да большой тепловой мощности: в данном случае при мощности пучка 140 кВт непосредственно в мишени выделяется ~50–60 % тепла. Поскольку окружение мишени – материал достаточно большой плотности, большая часть выносимой излучением (в основном, γ -излучением) энергии из мишени выделяется в её ближней окрестности. В этом специфика системы вывода фотонейтронов в отличие от реакторных систем: в традиционных схемах вывода реакторных нейтронных пучков (канал протяжённостью 2,5–5 м и более) источник энергии – активная зона и её ближайшая окрестность – достаточно удалён от выхода пучка, и проблема теплосъёма не возникает при организации собственно блока вывода пучка.

Отметим особенности реальных реакторных систем для НЗТ. Рассматривались два «эталонных» для НЗТ пучка – Брукхэйвского медицинского реактора BMRR [22] и реактора Массачусетского технологического института (FCB MIT, Fission Converter Beam in Massachusetts Institute of Technology) [10, 23, 24]. Оба пучка для увеличения потоков эпитепловых нейтронов были оборудованы в 1996–2003 гг. конвертерами тепловых нейтронов мощностью 72 и 85–250 кВт соответственно, что сближает эти установки с условиями на источнике фотонейтронов, но незначительно – конвертеры расположены на большем удалении от позиции пациента.

Поисковые исследования конфигурации оптимальной W+Ga-мишени, в которых энерговыделение рассчитывалось с помощью кодов MCNP [25, 26], а теплогидравлика – с помощью STAR-CD® [27], позволили сформировать модель, обеспечивающую максимальный выход нейтронов при приемлемых термогидравлических характеристиках (рис. 5). Ввод пучка электронов для выбранной конфигурации мишени осуществляется по её оси, точка ввода находится на глубине 2 см от её основания. Теплоноситель

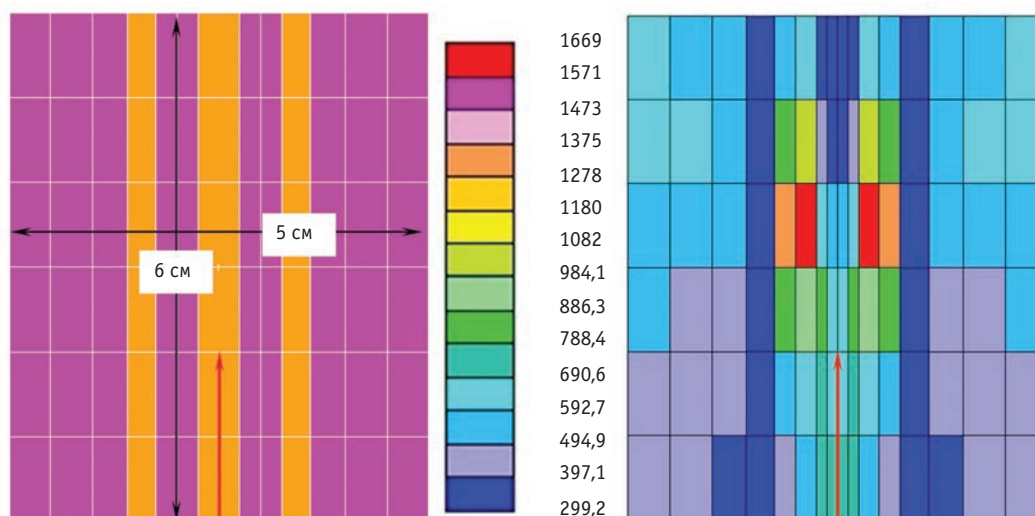


Рис. 5. Аксиальные сечения двух цилиндрических осесимметричных моделей мишени: слева – для расчета энерговыделения (код MCNP); справа – для расчета температуры (код STAR-CD®), со шкалой температуры (градусы К). Красной стрелкой показана точка ввода электронов, температурные данные соответствуют скорости теплоносителя 2 м/с

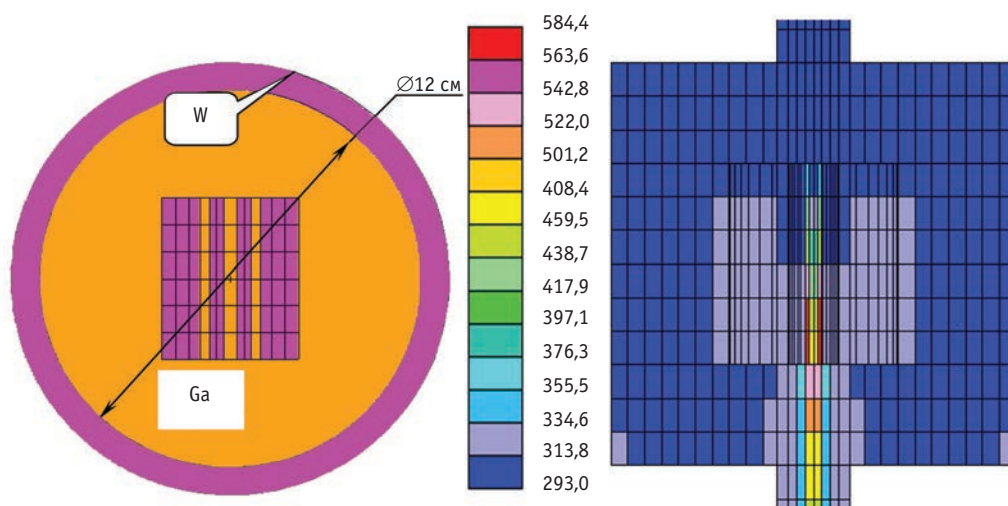


Рис. 6. Модели «усиленной» мишени: слева для расчета энерговыделения, справа – поля температуры. Скорость теплоносителя ~ 2 м/с, максимальная температура 310 °С

при нормальных условиях поступает сверху в центральный (диаметр 0,50 см) и кольцевой каналы (зазор $\Delta = 0,34$ см, $r_1 = 0,75$ см, $r_2 = 1,09$ см, см. рис. 5). Укажем два режима теплосъема, которые можно считать приемлемыми.

1. Скорость теплоносителя в обоих каналах одинакова и равна 2 м/с. Максимальная температура галлия при этой скорости 535 °С, вольфрама ~1400 °С.

2. Если увеличить скорость теплоносителя вдвое (до 4 м/с), он нагреется до 290 °С, а максимальная температура мишени уменьшится на 100 градусов.

Действительный режим теплосъема должен быть выбран с учётом коррозионной стойкости и других требований сооружения мишени и её эксплуатации. Цель приводимых расчётов – показать принципиальную возможность съёма тепла при генерации нейтронов комбинированной мишенью. Выход нейтронов для оптимальной W+Ga-мишени составляет $1,6 \times 10^{14} \text{ с}^{-1}$, фотонов – $3,3 \times 10^{16} \text{ с}^{-1}$ для принятой нормировки пучка. Увеличить выход нейтронов, подавить γ -излучение и улучшить теплогидравлику возможно, поместив мишень в сферу из вольфрама (толщина стенки 1 см), заполненную галлием (рис. 6). Для мишени на рис. 6, в частности, результирующий ток нейтронов с поверхности цилиндра составляет $2,3 \times 10^{14} \text{ с}^{-1}$, фотонов – $3,7 \times 10^{16} \text{ с}^{-1}$, а с поверхности сферы – $2,1 \times 10^{14} \text{ с}^{-1}$ и фотонов – $0,90 \times 10^{16} \text{ с}^{-1}$: при потере 10 % нейтронов при переходе от поверхности цилиндра к поверхности сферы выход γ -излучения уменьшен в 4 раза. На рис. 6 показаны расчётные модели «усиленной» мишени с улучшенной теплогидравликой (при скорости 2 м/с максимальная температура теплоносителя снижена до 310 °С).

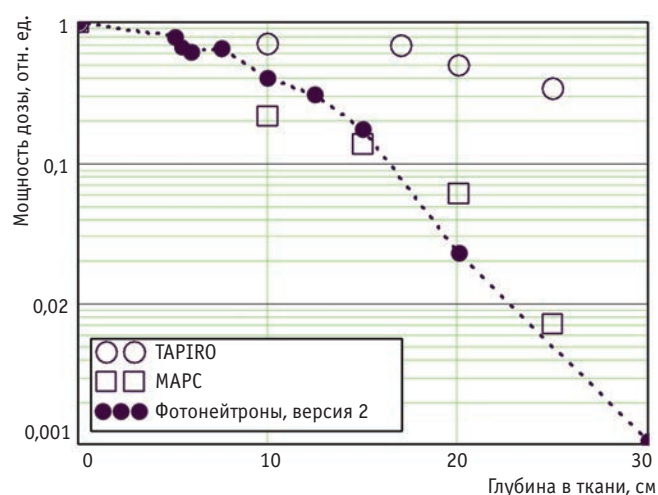


Рис. 7. Радиальное ослабление дозы на выходе пучков

Радиальный градиент на выходе (защита пациента)

Радиальный градиент дозы на выходе пучка определяет дополнительное («вредное») облучение пациента, дозные поля в операционном помещении и необходимые средства защиты. На рис. 7 представлено радиальное распределение полной (нейтроны+гамма) дозы на выходе реакторных пучков (МАРС и ТАПИРО) и пучка фотонейтронов в относительных единицах: каждый график нормирован на максимальное значение своей дозы на оси пучка. Из представленных данных видно, что блок вывода фотонейтронов обеспечивает практически ту же степень радиального ослабления, что и блок вывода пучка медицинского реактора МАРС и гораздо в большей степени ослабляет гамма-излучение, чем защита реактора ТАПИРО.

Выводы

В результате выполненной работы по расчётной оптимизации мишени мощного ускорителя электронов и блока вывода пучка фотонейтронов:

- получена оптимальная конфигурация комбинированной W+Ga-мишени, а также оптимальная конфигурация и состав блока вывода фотонейтронов;
- показано, что для комбинированной мишени возможна организация съёма радиационного энерговыделения жидким галлием при допустимых скорости и расходе теплоносителя, а также допустимых рабочих температурах как теплоносителя галлия, так и собственно вольфрамовой мишени;
- выполненная оптимизация мишени и блока вывода пучка позволила при применении доступных ускорителей электронов без потери качества НЗТ-пучка увеличить плотность потока эпитепловых («терапевтических») нейтронов в позиции пациента примерно в 15 – 40 раз относительно существующих и проектируемых реакторных пучков для НЗТ;
- при значениях НЗТ-критериев пучка (как “in air”, так и “in phantom”), практически не уступающих таковым для специализированных реакторных пучков, применение мощного ускорителя электронов для генерации фотонейтронов позволяет многократно сократить продолжительность экспозиции больного при нейтронной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кураченко Ю.А., Вознесенский Н.К., Говердовский А.А., Рачков В.И. Новый интенсивный источник нейтронов для медицинских приложений // *Мед. физика*. 2012. № 2. С. 29–38.
2. Кураченко Ю.А. Фотонейтроны для нейтронозахватной терапии // *Изв. вузов. Ядерн. энергетика*. 2014. № 4. С. 41–51.
3. Zamenhof R.G., Murray B.W., Brownell G.L. et al. Boron neutron capture therapy for the treatment of cerebral gliomas. 1: Theoretical Evaluation of the Efficacy of Various Neutron Beams // *Med. Phys.* 1975. Vol. 2. P. 47–60.
4. Blue T.E., Yanch J.C. Accelerator-based epithermal neutron sources for boron neutron capture therapy of brain tumors // *J. Neurooncol.* 2003. Vol. 62. P. 19–31.
5. Zhou Y., Gao Z., Li Y., Guo C., Liu X. Design and construction of the in-hospital neutron irradiator-1(HNI) // In: *Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proc. 12th Intl. Cong Neutron Capture Therapy*. Oct 9–13. Eds. Nakagawa Y., Kobayashi T., Fukuda H. Takamatsu. Japan. 2006. P. 557–560.
6. Nigg D.W. Neutron sources and applications in radiotherapy – A brief history and current trends // In: *Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proc. 12th Intl. Cong Neutron Capture Therapy*. Oct 9–13. Eds. Nakagawa Y., Kobayashi T., Fukuda H. Takamatsu. Japan. 2006. P. 623–626.
7. Кураченко Ю.А. Оптимизация блока вывода реакторного пучка для лучевой терапии // *Изв. вузов. Ядерн. энергетика*. 2008. № 1. С. 129–138.
8. Tanaka H., Sakurai Y., Suzuki M. et al. Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS) // *Appl. Radiat. Isot.* 2011. Vol. 69. P. 1642–1645.
9. The Basics of Boron Neutron Capture Therapy. <http://web.mit.edu/nrl/www/bnct/facilities/facilities.html>
10. MIT BNCT Facilities. Fission Converter Beam (FCB). [http://web.mit.edu/nrl/www/bnct/facilities/MIT BNCT Facilities.htm](http://web.mit.edu/nrl/www/bnct/facilities/MIT%20BNCT%20Facilities.htm)
11. Reattore TAPIRO: ENEA Internal Document, DISP/TAP/85-1, 1985 // In: *Design of neutron beams for boron neutron capture therapy in a fast reactor. Current status of neutron capture therapy*. IAEA-TECDOC-1223, 2001.
12. Rosi G. et al. Role of the TAPIRO fast research reactor in neutron capture therapy in Italy. Calculations and measurements. IAEA-CN-100/97. // In: *Research Reactor Utilization, Safety, Decommissioning, Fuel and Waste Management. Proc. Internat. Conf.* 10–14 November 2003 Santiago, Chile. P. 325–338.
13. Carta M., Palomba M. TRIGA RC-1 and TAPIRO ENEA Research Reactors. https://www.iaea.org/OurWork/ST/NE/NEFW/Technical-Areas/RRS/documents/TM_Innovation/Carla_ENEA.pdf.
14. General information and technical data of TAPIRO research reactor. <http://www.enea.it/en/research-development/documents/nuclear-fission/tapiro-eng-pdf>.
15. Nuclear Research Reactor: TAPIRO. http://old.enea.it/com/ingl/New_ingl/research/energy/nucleare_fission/pdf/TAPIRO-ENG.pdf.
16. Кураченко Ю.А., Казанский Ю.А., Левченко А.В., Матусевич Е.С. Вывод нейтронных пучков и защита медицинского реактора МАРС // *Изв. вузов. Ядерн. энергетика*. 2006. № 4. С. 36–48.
17. Кураченко Ю.А., Моисеенко Д.Н. МАРС и TAPIRO: реакторы малой мощности для нейтронозахватной терапии // *Изв. вузов. Ядерн. энергетика*. 2010. № 1. С. 153–163.
18. Кураченко Ю.А., Казанский Ю.А., Матусевич Е.С. Критерии качества нейтронных пучков для лучевой терапии // *Изв. вузов. Ядерн. энергетика*. 2008. № 1. С. 139–149.
19. Кураченко Ю.А. Реакторные пучки для лучевой терапии: критерии качества и расчетные технологии // *Мед. физика*. 2008. № 2 (38). С. 20–28.
20. Кураченко Ю.А. Реакторные пучки для лучевой терапии. Расчетные модели и вычислительные технологии. Монография. – Saarbrücken, Deutschland. Palmarium Academic Publishing, OmniScriptum GmbH&Co. RG. 2013. 372 pp.
21. Burn K.W. et al. Final design and construction issues of the TAPIRO epithermal column, Report at ICNCT-XII, Oct. 9–13, 2006. [http://icnct-12.umin.jp/beams for boron neutron capture therapy in a fast reactor/Current status of neutron capture therapy. IAEA-TECDOC-1223, 2001.](http://icnct-12.umin.jp/beams%20for%20boron%20neutron%20capture%20therapy%20in%20a%20fast%20reactor/Current%20status%20of%20neutron%20capture%20therapy.%20IAEA-TECDOC-1223,%202001)
22. Liu Hungyuan B., Brugger R.M., Rorer D.C. Upgrades of the epithermal neutron beam at the Brookhaven Medical Research Reactor BNL-63411. http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/28/014/28014354.pdf
23. Riley K.J., Binns P.J., Harling O.K. Performance characteristics of the MIT fission converter based epithermal neutron beam // *Phys. Med. Biol.* 2003. Vol. 48. P. 943–958.
24. Harling O.K., Riley K.J., Newton T.H. et al. The new fission converter based epithermal neutron irradiation facility at MIT // *Nuclear Reactor Laboratory. MIT*. http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/36/026/36026570.pdf
25. MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code. Version 5. Vol. I: Overview and Theory. Authors: X-5 Monte Carlo Team. LA-UR-03-1987. April 24. 2003.
26. Pelowitz D.B. MCNPX user's manual. Version 2.4.0 – LA-CP-07-1473.
27. STAR-CD®. CD-adapco Engineering Simulation Software – CAE and CFD Software.

DOI 10.12737/article_5927f40e8f1b58.14975996

Photoneutrons for Radiation Therapy

Yu.A. Kurachenko¹, Yu.G. Zabaryansky², E.A. Onischuk³

1. Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, NRNU «MEPhI», Obninsk, Russia. E-mail: ykurachenko@mail.ru;

2. A.I. Leypunsky Institute for Physics and Power Engineering, Obninsk, Russia;

3. National Research Nuclear University «MEPhI», Moscow

Yu.A. Kurachenko – INPE Chief Researcher, Dr. Sc. Phys.-Math. Prof.; Yu.G. Zabaryansky – IPPE Postgraduate Student;

H.A. Onischuk – MRRC Junior Researcher, MEPhI Postgraduate Student

Abstract

Purpose: Show the possibility of neutron therapy with the photoneutron beam produced by the high-power electron accelerator target, when ensuring the required dose in the tumor in a reasonable exposure time and with minimum exposure of normal tissues.

Material and methods: Generation of neutrons from the target of electron accelerator takes place in two stages: $e^- \rightarrow \gamma \rightarrow n$, and in the selected electron energy range of 20–100 MeV, the bremsstrahlung yield in many times (~3 orders of magnitude) more than “useful” neutron yield. This raises the problem of the selective control “harmful” for photon radiotherapy at the minimum attenuation of the neutron flux in the extracted beam. In order to solve the general problem of the formation of a neutron beam with necessary spectral characteristics and of sufficient intensity a number of computational tasks of the selection optimal configuration of the output beam unit and its composition was resolved. Particular attention is paid to minimizing additional irradiation of the patient from the bremsstrahlung (generated by electrons) and secondary gamma radiation (generated by neutrons) from the accelerator target as well as from materials of the output unit.

Results: The resulting configuration of the output unit provides the required beam quality in relation to the tasks of the neutron capture therapy (NCT), which is the only competitive technology of neutron therapy on the background of the massive invasion of proton therapy and other high-selective techniques that discriminately damage the target with minimal irradiation surrounding tissues and organs. For the accessible accelerator (average current 4 mA and electron energy 35 MeV) the flux density of epithermal photoneutrons (they required for NCT) in the beam at the output is an order of magnitude or higher than typical ones for existing and planned reactor beams.

Conclusion: The proposed scheme of generation and extraction of photoneutrons for NCT has a number of obvious advantages over traditional techniques:

- a) the use of electron accelerators for neutron production is much safer and cheaper than the use of conventional reactor beams;
- b) the accelerator with the target, the beam output unit with the necessary equipment and tooling can be placed on the territory of the clinic without any problems;
- c) the proposed target – liquid gallium, which also serves as a coolant, is an environmentally friendly material: its activation is very low and rapidly (in ~ 4 days) falls to the background level.

Key words: electron accelerator, tungsten-gallium target, bremsstrahlung, photoneutrons, neutron capture therapy, optimization of beam characteristics

REFERENCES

1. Kurachenko Yu.A., Voznesensky N.K., Goverdovsky A.A., Rachkov V.I. Novyi intensivnyi istochnik nejtronov dlya medicinskih prilozhenij [New intensive neutron source for medical application] // Medicinskaya fizika. 2012. № 2 (38). P. 29–38. (in Russian).
2. Kurachenko Yu.A. Fotonejtrony dlya nejtronozahvatnoj terapii [Photoneutrons for neutron capture therapy] // Izvestiya vuzov. Yadernaya energetika. 2014. № 4. P. 41–51. (in Russian).
3. Zamenhof R.G., Murray B.W., Brownell G.L. et al. Boron neutron capture therapy for the treatment of cerebral gliomas. 1: Theoretical Evaluation of the Efficacy of Various Neutron Beams // Med. Phys. 1975. Vol. 2. P. 47–60.
4. Blue T.E., Yanch J.C. Accelerator-based epithermal neutron sources for boron neutron capture therapy of brain tumors // J. Neurooncol. 2003. Vol. 62. P. 19–31.
5. Zhou Y., Gao Z., Li Y., Guo C., Liu X. Design and construction of the in-hospital neutron irradiator-1(HNI) // In Proc. 12th ICNCT – Advances in Neutron Capture Therapy. 2006. October 9–13. Takamatsu. Japan. Eds. Nakagawa Y., Kobayashi T., Fukuda H. 2006. P. 557–560.
6. Nigg D.W. Neutron sources and applications in radiotherapy – A brief history and current trends // In: Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proc. 12th Intl. Cong Neutron Capture Therapy. Oct 9–13. Eds. Nakagawa Y., Kobayashi T., Fukuda H. Takamatsu. Japan. 2006. P. 623–626.
7. Kurachenko Yu.A. Optimizatsiya bloka vyvoda reaktornogo puchka dlya luchevoj terapii [The reactor beam's removal block optimization for radiation therapy] // Izvestiya vuzov. Yadernaya energetika. 2008. № 1. P. 129–138. (in Russian).
8. Tanaka H., Sakurai Y., Suzuki M. et al. Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS) // Appl. Radiat. Isot. 2011. Vol. 69. P. 1642–1645.
9. The Basics of Boron Neutron Capture Therapy. <http://web.mit.edu/nrl/www/bnct/facilities/facilities.html>
10. MIT BNCT Facilities. Fission Converter Beam (FCB). [http://web.mit.edu/nrl/www/bnct/facilities/MIT BNCT Facilities.htm](http://web.mit.edu/nrl/www/bnct/facilities/MIT%20BNCT%20Facilities.htm)
11. Reattore TAPIRO: ENEA Internal Document, DISP/TAP/85-1, 1985 // In: Design of neutron beams for boron neutron capture therapy in a fast reactor. Current status of neutron capture therapy. IAEA-TECDOC-1223, 2001.
12. Rosi G. et al. Role of the TAPIRO fast research reactor in neutron capture therapy in Italy. Calculations and measurements. IAEA-CN-100/97. // In: Research Reactor Utilization, Safety, Decommissioning, Fuel and Waste Management Proc. Internat. Conf. 10–14 November 2003 Santiago, Chile. P. 325–338.
13. Carta M., Palomba M. TRIGA RC-1 and TAPIRO ENEA Research Reactors. https://www.iaea.org/OurWork/ST/NE/NEFW/Technical-Areas/RRS/documents/TM_Innovation/ Carta_ENEA.pdf.
14. General information and technical data of TAPIRO research reactor. <http://www.enea.it/en/research-development/documents/nuclear-fission/tapiro-eng-pdf>.
15. Nuclear Research Reactor: TAPIRO. [http://old.enea.it/com/ingl/ New_ingl/research/energy/nucleare_fission/pdf/TAPIRO-ENG.pdf](http://old.enea.it/com/ingl/New_ingl/research/energy/nucleare_fission/pdf/TAPIRO-ENG.pdf).
16. Kurachenko Yu.A., Kazanskij Yu.A., Levchenko A.B., Matusevich E.S. Vyvod nejtronnyh puchkov i zaschita meditsinskogo reaktora MARS [Neutron beam's removing and protection for the medical MARS reactor] // Izvestiya vuzov. Yadernaya energetika. 2006. № 4. P. 36–48. (in Russian).
17. Kurachenko Yu.A., Moiseenko D.N. MARS i TAPIRO: reaktory maloj moschnosti dlya nejtrono-zahvatnoj terapii [MARS & TAPIRO: small-capacity reactors for neutron capture therapy] // Izvestiya vuzov. Yadernaya energetika. 2010. № 1. P. 153–163. (in Russian).

18. Kurachenko Yu.A., Kazanskij Yu.A., Matusevich E.S. Kriterii kachestva nejtronnyh puchkov dlya luchevoj terapii [Neutron beams' quality criteria for radiation therapy] // Izvestiya vuzov. Yadernaya energetika. 2008. № 1. P. 139–149. (in Russian).
19. Kurachenko Yu.A. Reaktornye puchki dlya luchevoj terapii: kriterii kachestva i raschyotnye tekhnologii [Reactor beams for the radiation therapy: quality criteria and computation technologies] // Medicinskaya fizika. 2008. № 2 (38). P. 20–28. (in Russian).
20. Kurachenko Yu.A. Reaktornye puchki dlya luchevoj terapii. Raschyotnye modeli i vychislitel'nye tekhnologii [Reactor beams for radiation therapy. Calculation models and computation technologies]. – Saarbrücken, Deutschland: Palmarium Academic Publishing, OmniScriptum GmbH&Co. RG, (ISBN: 978-3-8473-9842-4) 2013. 372 p. (in Russian).
21. Burn K.W. et al. Final design and construction issues of the TAPIRO epithermal column, Report at ICNCT-XII, Oct. 9–13, 2006. <http://icnct-12.umin.jp/beams> for boron neutron capture therapy in a fast reactor/Current status of neutron capture therapy. IAEA-TECDOC-1223, 2001.
22. Liu Hungyuan B., Brugger R.M., Rorer D.C. Upgrades of the epithermal neutron beam at the Brookhaven Medical Research Reactor BNL-63411. http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/28/014/28014354.pdf
23. Riley K.J., Binns P.J., Harling O.K. Performance characteristics of the MIT fission converter based epithermal neutron beam // Phys. Med. Biol. 2003. Vol. 48. P. 943–958,
24. Harling O.K., Riley K.J., Newton T.H. et al. The new fission converter based epithermal neutron irradiation facility at MIT // Nuclear Reactor Laboratory. MIT. http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/36/026/36026570.pdf
25. MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code. Version 5. Vol. I: Overview and Theory. Authors: X-5 Monte Carlo Team. LA-UR-03-1987. April 24. 2003.
26. Pelowitz D.B. MCNPX user's manual. Version 2.4.0 – LA-CP-07-1473.
27. STAR-CD*. CD-adapco Engineering Simulation Software – CAE and CFD Software.

DOI 10.12737/article_5927f627a5c123.67647794

**В.И. Чернов^{1,2}, О.Д. Брагина^{1,2}, Р.В. Зельчан^{1,2}, А.А. Медведева^{1,2}, И.Г. Синилкин^{1,2},
М.С. Ларькина³, Е.С. Стасюк², Е.А. Нестеров², В.С. Скуридин²**

МЕЧЕННЫЕ АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА В ТЕРАНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

1. Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск. E-mail: rungis@mail.ru; 2. Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск; 3. Сибирский государственный медицинский университет, Томск

В.И. Чернов – зам. директора Томского НИМЦ, зав. отд. НИИ онкологии, д.м.н., проф.; О.Д. Брагина – м.н.с., к.м.н.;

Р.В. Зельчан – врач-радиолог, к.м.н.; А.А. Медведева – с.н.с., к.м.н.; И.Г. Синилкин – с.н.с., к.м.н.;

М.С. Ларькина – доцент, к.фарм.н.; Е.С. Стасюк – н.с., к.т.н.; Е.А. Нестеров – н.с., к.т.н.; В.С. Скуридин – зав. лаб., д.т.н., проф.

Реферат

Обсуждаются проблемы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей, представляющих собой гетерогенную группу онкологических заболеваний с разнообразными клиническими проявлениями и биологическими особенностями, зависящих как от локализации и распространенности опухолевого процесса, так и от проявлений гормональной секреции. Несмотря на то, что нейроэндокринные опухоли являются достаточно редкими, в настоящее время отмечается непрерывный рост заболеваемости.

Особое внимание в данной работе уделяется изучению роли высокоаффинных соматостатиновых рецепторов (sstr), рассматриваемых в качестве основных мишеней в тераностике данной группы онкологической патологии. В связи с невозможностью использования нативного соматостатина, в настоящее время активно применяются его неприродные синтетические аналоги. В отличие от нативного соматостатина, связывающегося со всемиsstr (1–5) с высокой аффинностью и специфичностью, аналоги соматостатина взаимодействуют только сsstr2,sstr3 иsstr5.

Диагноз нейроэндокринных опухолей обычно ставится на основании клинической симптоматики, данных гистологического и иммуногистохимического исследований с оценкой гормональной экспрессии. К сожалению, использование традиционных диагностических методов не всегда в полной мере позволяет оценить распространенность опухолевого процесса, что обуславливает необходимость создания новых визуализирующих агентов. Методы ядерной медицины, особенно ПЭТ-исследования, демонстрируют высокие показатели чувствительности и специфичности.

Стремительное развитие персонализированной медицины позволяет использовать эффективные молекулярные мишени также и для радионуклидной терапии онкологических заболеваний. Относительно недавно этот принцип был применен для нейроэндокринных опухолей с применением пары ⁶⁸Ga-DOTATATE/¹⁷⁷Lu-DOTA-октреотид, которые успешно используются во многих ядерных медицинских центрах.

Таким образом, в настоящее время меченные аналоги соматостатина широко используются как для радионуклидной диагностики нейроэндокринных опухолей, так и для радионуклидной терапии указанных новообразований. Многоцентровые исследования по радионуклидной терапии нейроэндокринных опухолей продемонстрировали высокие показатели ее эффективности и доказали безопасность ее применения. В то же время в Российской Федерации зарегистрирован лишь один препарат для визуализации нейроэндокринных опухолей – ¹¹¹In-октреотид, что обуславливает необходимость выполнения исследований по разработке новых отечественных диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов.

Ключевые слова: *нейроэндокринные опухоли, соматостатиновые рецепторы, радиофармпрепараты, тераностика*

Поступила: 01.03.2017. Принята к публикации: 19.04.2017

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой редкую и достаточно гетерогенную группу онкологических заболеваний с разнообразной клинико-морфологической симптоматикой и биологическими особенностями [1]. По эпидемиологическим данным, большая часть НЭО представлена опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, что составляет 1–4 % всех злокачественных образований (ЗНО) пищеварительной системы и 60 % всех НЭО. Бронхопульмональные НЭО представлены 3 % всех ЗНО данной локализации и примерно 25 % всех НЭО [2]. Несмотря на то, что НЭО считаются достаточно редкой онкологической патологией, в настоящее время отмечается непрерывный рост заболеваемости, в частности вследствие повышения качества диагностики на основе широкого внедрения в медицинские стандарты эндоскопических методов исследования [3].

Среди НЭО метастатические опухоли встречаются чаще по сравнению с солидными. Так, примерно у 75 % пациентов с нейроэндокринными опухолями тонкой кишки и у 30–85 % – поджелудочной железы диагноз ставится уже на стадии метастатического поражения печени [4]. В большинстве случаев опухоли относят к

умеренно- или высокодифференцированным, однако в ряде случаев они могут быть достаточно агрессивными [5]. Клиническая картина НЭО проявляется симптоматикой, обусловленной как непосредственно течением злокачественного процесса, так и в 20–50 % случаев – гормональной секрецией, связанной с локализацией опухоли. В ряде случаев она представлена приливами, диареей, болями в животе, диспноэ, поражением клапанов сердца, телеангиэктазиями, бронхоспазмом, слезотечением и прочее [6] (см. табл. 1).

Все вышесказанное обуславливает подходы к лечению пациентов с НЭО, зависящие как от локализации и распространенности опухолевого процесса, так и от проявления гормональной секреции. Для локализованных форм основным методом лечения до сих пор остается оперативное вмешательство, однако в большинстве случаев его проведение невозможно, что обусловлено несвоевременной диагностикой и постановкой диагноза [7]. Для пациентов с наличием метастатического поражения целью проводимой терапии является контроль за опухолевым ростом, а также облегчение гормонально-опосредованных симптомов. Несмотря на появление новых терапевтических агентов, до сих пор для этих целей активно применяются аналоги соматостатина [8].

Таблица 1

Подтипы НЭО поджелудочной железы с ассоциированными гормонами и клинической симптоматикой

Тип опухоли	Продуцируемый гормон	Клинические проявления
Гастроиннома	Гастрин	Возвратная пептическая язва, диарея, стеаторея
Инсулинома	Инсулин	Гипогликемия, катехоламинный выброс
Глюкагонома	Глюкагон	Сахарный диабет, потеря веса, тромбозомболия, пангипоаминоацидурия
Соматостатинома	Соматостатин	Сахарный диабет, диарея, стеаторея, гипохлоргидрия, потеря веса, заболелания желчного пузыря
Панкреатическая полипептидома	Панкреатический полипептид	Гепатомегалия, абдоминальные боли, водянистая диарея

Соматостатин и его аналоги

Соматостатин представляет собой циклический пептид небольших размеров, циркулирующий в кровяном русле в двух биологически активных формах: соматостатин-14, состоящий из последовательности 14 аминокислот, и соматостатин-28 – из 28 аминокислот [9]. Данный гормон ингибирует различные физиологические функции желудочно-кишечного тракта, такие как опорожнение желудка, производство желудочной кислоты, секрецию панкреатических ферментов и желчи [10]. Также он способствует снижению секреции кишечных гормонов и гормонов поджелудочной железы, таких как инсулин, глюкагон, секретин и вазоактивный кишечный полипептид [11].

Учитывая способности соматостатина воздействовать на такое разнообразие физиологических процессов, было высказано предположение о возможности его использования в терапии патологических состояний, связанных с гиперфункцией и гиперсекрецией указанных выше органов и систем [12]. Тем не менее, множественный одновременный эффект фармакологических концентраций соматостатина на различные органы, короткая продолжительность действия и постинфузионная гиперсекреция гормонов значительно затруднили возможности его широкого клинического применения [13].

Соматостатин-14 и соматостатин-28 действуют через высокоаффинные G-протеинсвязанные мембранные соматостатиновые рецепторы (sstr), экспрессия которых отмечается в 80–100 % НЭО. Всего было клонировано и охарактеризовано 5 подтипов sstr: sstr1, sstr2, sstr3, sstr4 и sstr5. Гены, кодирующие данные пять sstr-подтипов, локализованы на разных хромосомах, в то время как две формы рецептора sstr2 (sstr2A и sstr2B) являются сплайсинг-вариантами одного и того же гена [14]. Классические соматостатин-зависимые ткани, такие как центральная нервная система, передняя доля гипофиза и поджелудочная железа, экспрессируют несколько подтипов sstr-рецепторов: бета-клетки, преимущественно экспрессирующие sstr1 и sstr5, альфа-клетки – sstr2, и дельта-клетки – sstr5 [15]. Экспрессия соматостатиновых рецепторов на поверхности опухолевых клеток чаще всего имеет однородное распределение, однако в таких опухолях, как рак молочной железы, оно гетерогенно. Также важно распределение рецепторов на поверхности нормальных клеток [16]. Физиологическая экспрессия соматостатиновых рецепторов была обнаружена в головном мозге, щитовидной железе, поджелудочной железе,

почках, органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и иммунной системе [17].

Опухоли, возникающие из соматостатин-опосредованных тканей, часто характеризуются высокой плотностью экспрессии sstr-рецепторов и обычно представлены аденомами гипофиза, эндокринными опухолями поджелудочной железы, карциноидами, паранганглиомами, феохромоцитомами, мелкоклеточным раком легкого, медуллярными карциномами щитовидной железы, раком молочной железы и злокачественными лимфомами. Эндокринные и панкреатические эндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта также экспрессируют множество sstr-подтипов, при этом в более чем в 80 % случаев отмечается экспрессия sstr2 [18].

Как уже упоминалось выше, существует несколько ограничений для использования нативного соматостатина-14 и соматостатина-28 в повседневной практике. Предпринимаемые в связи с этим попытки синтеза аналога соматостатина привели к созданию октреотида (сандостатин, Novartis, Базель, Швейцария), который был первым октапептидным аналогом. Период полувыведения препарата после подкожного введения составляет 2 ч, при этом гиперсекреции гормонов не происходит [19]. Впоследствии был разработан другой циклический аналог с почти аналогичной аффинностью и активностью – ланреотид (Somatuline, Ipsen Биотек, Париж, Франция). В настоящее время октреотид (сандостатин) и ланреотид (соматулин) зарегистрированы в большинстве стран и используются для лечения гормоно-опосредованных симптомов у пациентов с НЭО поджелудочной железы. Данные препараты можно вводить с помощью нескольких подкожных инъекций или путем непрерывной подкожной инфузии или внутривенно [20].

В отличие от нативного соматостатина, связывающегося со всеми sstr(1–5) с высокой аффинностью и специфичностью, аналоги соматостатина взаимодействуют с sstr2, sstr3 и sstr5. Связывание соматостатина с рецепторами приводит к снижению гормональной продукции НЭО, что делает привлекательным использование соматостатина и его аналогов для регуляции гормон-ассоциированных симптомов [21].

У большинства пациентов отмечается снижение чувствительности к ингибированию гормональной секреции аналогами соматостатина уже в течение нескольких недель. К потенциальным механизмам, ответственным за снижение чувствительности и резистентность к проводимой терапии у пациентов с sstr-позитивными опухолями, относятся снижение количества и специфичности sstr-рецепторов, не-

однородная экспрессия sstr-рецепторов на поверхности опухолевой клетки, увеличение количества sstr-негативных клеточных клонов, резистентность, обусловленная отсутствием sst-подтипов с высокой чувствительностью к аналогам соматостатина, мутация sst-опосредованных генов, приводящая к отсутствию функционально активных рецепторных протеинов, резистентность, обусловленная специфической реакцией организма на повторное применение аналогов соматостатина, снижение ответа за счет расщепления рецептора при повторной активации [22].

Преобладающая экспрессия sstr2 рецепторов на панкреатических эндокринных или карциноидных опухолях является основой успешного клинического применения аналогов соматостатина для контроля за симптомами, связанными с гормональной гиперсекрецией. Высокая плотность sstr-подтипов этих опухолей позволяет использовать радиоактивно меченные аналоги соматостатина для визуализации sstr-позитивных опухолей в естественных условиях.

Применение радионуклидных методов для диагностики нейроэндокринных опухолей

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

Диагноз НЭО обычно ставится на основании клинической симптоматики, данных гистологического и иммуногистохимического исследований с оценкой гормональной экспрессии. К сожалению, использование традиционных диагностических методов не всегда в полной мере позволяет оценить распространенность опухолевого процесса, что обуславливает необходимость создания новых визуализирующих агентов. Молекулярными основами для разработки и клинического применения направленных на sstr препаратов на основе меченных радионуклидами аналогов соматостатина является высокий уровень экспрессии этих рецепторов на поверхности опухолевой клетки [23].

Высокая частота экспрессии и плотность sstr отмечается в гастропанкреатодуоденальных опухолях, феохромоцитомах, аденомах гипофиза, параганглиомах и опухолях нервной системы, таких как, как нейробластома, медуллобластома и менингиома. Низкая частота и плотность экспрессии рецепторов отмечается в инсулиномах, лимфомах, раке молочной железы, карциноме почечных клеток, гепатоцеллюлярной карциноме, медулярном раке щитовидной железы и мелкоклеточном раке легких [24].

Метод визуализации sstr-позитивных опухолей человека впервые был применен с использованием соматостатинового аналога [$^{123}\text{I-Tyr}^3$]octreotide. Однако наличие ряда недостатков, таких как высокая стоимость, избыточное накопление в печени, желчном пузыре, желчных протоках и органах ЖКТ, существенно ограничили его применение. Наиболее распространенным соматостатиновым аналогом, используемым в настоящее время в качестве препарата выбора для выявления соматостатиновых рецепторов (sstr2, sstr3, sstr5) на поверхности опухолевых клеток основного опухолевого узла и метастатических очагов,

является ^{111}In -пентетреотид ([$^{111}\text{In-DTPA}$]octreotide, OctreoScan, Tyco Healthcare, Mallinckrodt, St Louis, USA).

Другими активно применяемыми агентами в диагностике опухолей с экспрессией sstr являются меченый ^{111}In -октреотид (АО «Фармсинтез») и $^{99\text{mTc}}$ -октреотид [25]. Чувствительность и специфичность скинтиграфического выявления таких образований с использованием ^{111}In -октреотида превышают 80 %. В то же время диагностика опухолевого поражения печени и селезенки с этим РФП существенно затруднена по причине высокого уровня неспецифического накопления в данных органах. $^{99\text{mTc}}$ -депреотид используется преимущественно для выявления рака легкого. При этом чувствительность скинтиграфической диагностики в сочетании с КТ или рентгенологическим исследованием грудной клетки достигает 97 % при специфичности 73 % [26].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Меченные ^{68}Ga соматостатиновые аналоги широко используются для диагностики нейроэндокринных опухолей. При этом наиболее часто используемыми препаратами для ПЭТ-диагностики являются $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ и $^{68}\text{Ga-DOTATOC}$. Так, при проведении исследования с использованием $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ у 38 пациентов чувствительность отмечалась в 82 % [27]. При сравнении диагностической эффективности $^{111}\text{In-DOTATOC}$ и $^{68}\text{Ga-DOTATOC}$ среди 84 пациентов с диагнозом НЭО большая диагностическая точность отмечалась в последнем случае [28]. Сравнение диагностической эффективности $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ и $^{68}\text{Ga-DOTATOC}$ также выявило практически одинаковую диагностическую точность, однако больший захват препарата клетками все же отмечается при использовании $^{68}\text{Ga-DOTATOC}$ [29]. В последнее время создано несколько новых препаратов, например, DOTANOC, подходящий с высокой аффинностью для визуализации sstr2 и sstr5 [30, 31]. При изучении другого препарата $^{18}\text{F-FP-Gluc-TOCA}$ у 25 пациентов с НЭО с экспрессией различных подтипов sstr отмечались быстрая и интенсивная аккумуляция препарата и его активное выведение из кровяного русла [32]. При изучении показателей чувствительности и специфич-

Таблица 2

РФП, используемые для визуализации нейроэндокринных опухолей при проведении ОФЭКТ и ПЭТ-исследований

Метод визуализации	Радиофармпрепарат
ОФЭКТ	^{111}In -пентреотид
	$^{111}\text{In-DTPAOC}$
	^{123}I -октреотид
	^{111}In -октреотид
	$^{99\text{mTc}}$ -депреотид
	$^{99\text{mTc}}$ -октреотид
	$^{111}\text{In-DOTA}$ -ландреотид
	$^{111}\text{In-DOTA-NOC-ATE}$
ПЭТ	$^{68}\text{Ga-DOTATATE}$
	$^{68}\text{Ga-DOTATOC}$
	$^{68}\text{Ga-DOTANOC}$
	$^{64}\text{Cu-DOTATATE}$
	$^{18}\text{F-FP-Gluc-TOCA}$

ности к sstr ПЭТ или ПЭТ/КТ при диагностике НЭО ретроспективно они составили 93 % и 91 % соответственно. Применение ПЭТ позволило изменить стадию заболевания у 12 пациентов (28,6 %) и план лечения у 32 пациентов (76,2 %) [33].

Общая сводка РФП для радионуклидной диагностики НЭО представлена в табл. 2.

Тераностические пары

Персонализированная медицина представляет собой адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента для выделения субпопуляции, отличающейся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или ответу на конкретное лечение [34]. К одному из наиболее стремительно развивающихся направлений персонализированной медицины относится так называемая тераностика, которая комбинирует в себе такие понятия, как «терапия» и «диагностика», а также включает последующую оценку течения заболевания [35]. Использование данного подхода способствует выделению из общей группы определенной категории больных, у которых с учетом их «молекулярного профиля» с наибольшей вероятностью отмечался бы ответ на проводимое лечение, что имеет неоспоримые преимущества в планировании и оптимизации тактики ведения каждого конкретного пациента, а также и для экономики здравоохранения [36, 37].

В настоящее время молекулярная визуализация активно используется для неинвазивного выявления специфических опухолевых мишеней с применением радионуклидов (гамма- или позитронных излучателей), замена которых на радионуклиды, испускающие альфа-частицы, бета-частицы или оже-электроны превращает диагностические агенты в мощные терапевтические. Интересен тот факт, что понятие «диагностических/терапевтических» пар не является абсолютно новой концепцией в ядерной медицине [38, 39]. Например, вот уже более 60 лет для диагностики и проведения радиоиммунотерапии (РИТ) рака щитовидной железы активно используется пара $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ [40]. Несколько доклинических исследований, доказывающих правильность концепции, продемонстрировали пригодность внеклеточного меланина в качестве мишени для визуализации и проведения радиоиммунотерапии. По результатам фаз Ia/Ib клинических исследований использование меланина, конъюгированного с меченным ^{188}Re 6D2 моноклональным антителом (мкАТ), хорошо переносилось, демонстрировало незначительную гематологическую токсичность и сопровождалось улучшением показателей выживаемости пациентов [41]. Относительно недавно этот же принцип был применен для НЭО с использованием пары ^{68}Ga -DOTATATE (ПЭТ визуализация)/ ^{177}Lu -DOTA-октреотид (РИТ), которая успешно используется во многих ядерных медицинских центрах [42, 43].

Другими примерами тераностических пар являются $^{99\text{mTc}}/^{186,188}\text{Re}$, $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$ и $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$.

Радионуклидная терапия, направленная на соматостатиновые рецепторы

При наличии экспрессии sstr2 для лечения НЭО обычно используются ^{90}Y - и ^{177}Lu -DOTATATE/DOTATOC [20]. Оценка эффективности лечения при этом определяется с помощью шкалы RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) [44].

^{90}Y -DOTATOC является препаратом выбора при НЭО с гиперэкспрессией sstr2, ответ опухоли при этом достигается у 25 % пациентов. По результатам фазы 2 клинического исследования у пациентов с НЭО при использовании ^{90}Y -DOTATOC с активностью 2,56 ГБк дважды в месяц было продемонстрировано достижение частичной регрессии у 43,6 % пациентов, стабилизации – у 25,6 % пациентов, а в 28,2 % случаев отмечалось прогрессирование опухолевого процесса [45]. Суммарный противоопухолевый эффект ^{90}Y -DOTATOC был уточнен с учетом данных различных исследований, которые выявили, что среди 58 пациентов с sstr-позитивными НЭО ЖКТ объективный ответ составил 20–28 %: у 5 пациентов отмечалась полная регрессия опухолевого процесса, у 7 – частичная регрессия, в 29 случаях – стабилизация процесса и в 17 – прогрессирование. Более того, у этих пациентов отмечалось увеличение общей выживаемости по сравнению с контрольной группой [46]. При метастатических формах НЭО среди 116 пациентов частота полного ответа составила 4 %, частичная регрессия – 23 %, стабилизация – 62 %, прогрессирование процесса отмечалось в 11 % случаев [47].

Другим препаратом для лечения НЭО ЖКТ является ^{177}Lu -DOTATATE. Было показано, что полная и частичная регрессия были достигнуты в 2 и 28 % соответственно [48]. Результаты исследования безопасности данного препарата свидетельствуют о том, что проведение большого количества курсов лечения безопасно для пациента [49]. При применении ^{177}Lu -DOTATATE 50 %-я регрессия опухолевого процесса была достигнута у 28 %, у 19 % пациентов она составила от 25–50 %, стабилизация процесса отмечалась у 35 %, прогрессирование – у 18 %. Отмечается также существенное улучшение качества жизни пациентов [50].

Терапия мечеными аналогами октреотида является вариантом выбора для пациентов с НЭО при диссеминированном или первично-неоперабельном опухолевом процессе. Применение повторяющихся циклов данного вида лечения приводит к стабилизации опухолевого процесса при минимальном токсическом эффекте, при этом дозолимитирующим фактором являются изменения в почках и костном мозге. При применении протекторов данные побочные явления минимизируются [51].

Выводы

Таким образом, в настоящее время меченые аналоги соматостатина широко используются как для радионуклидной диагностики НЭО, так и для радионуклидной терапии указанных новообразований. Методы ядерной медицины обладают высокими показателями чувствительности и специфичности, особенно при выполнении ПЭТ-исследований. Многоцентровые исследования в отношении радионуклидной терапии НЭО продемонстрировали высокие показатели ее эффективности и доказали безопасность ее применения. Начиная с 2017 г. в РНЦРХТ г. Санкт-Петербурга начали проводить ПЭТ/КТ-диагностику нейроэндокринных опухолей без первичного очага с использованием двух радиофармпрепаратов ^{68}Ga -DOTATATE и ^{68}Ga -DOTANOC.

В то же время в РФ зарегистрирован лишь один препарат для визуализации НЭО – ^{111}In -октреотид, в то время как для терапии данной онкологической патологии отечественные РФП вообще отсутствуют. Все это обуславливает необходимость выполнения исследований по разработке новых отечественных диагностических и терапевтических РФП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sundin A., Rockall A. Therapeutic monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the challenges ahead // *Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 96. P. 261–271.
2. Eads J.R., Meropol N.J. A new era for the systemic therapy of neuroendocrine tumors // *Oncologist*. 2012. Vol. 17. P. 326–338.
3. Tan E.H., Tan C.H. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *World J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 2. P. 28–43.
4. Oberg K.E., Reubi J.C., Kwekkeboom D.J. et al. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 139. P. 742–753.
5. Ambrosini V., Campana D., Tomassetti P. et al. PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-peptides in NET: an overview // *Eur. J. Radiol.* 2011. Vol. 80. P. 116–119.
6. Lindholm D.P., Oberg K. Biomarkers and molecular imaging in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Hormone and Metabol. Res.* 2011. Vol. 43. P. 832–837.
7. Pfeifer A., Knigge U., Mortensen J. et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ^{64}Cu -DOTATATE: first-in-humans study // *J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 53. P. 1207–1215.
8. Kulke M.H., Siu L.L., Tepper J.E. et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute neuroendocrine tumor clinical trials planning meeting // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 934–943.
9. Herder W.W., Hofland L.J., Lely A.J. et al. Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Endocrine-Related Cancer*. 2003. Vol. 10. P. 451–458.
10. Wang L., Tang K., Zhang Q. et al. Somatostatin receptor-based molecular imaging and therapy for neuroendocrine tumors // *BioMed Res. Internat.* 2013. Vol. 2013. P. 102819.
11. Maecke H.R., Reubi J.C. Somatostatin receptors as targets for nuclear medicine imaging and radionuclide treatment // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 841–844.
12. Zhang H., Moroz A.M., Serganova I. et al. Imaging expression of the human somatostatin receptor subtype-2 reporter gene with ^{68}Ga -DOTATOC // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 123–131.
13. Kam B.L., Teunissen J.J., Krenning E.P. et al. Lutetiumlabelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging*. 2012. Vol. 39. P. 103–112.
14. Wong K.K., Waterfield R.T., Marzola M.C. et al. Contemporary nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours // *Clin. Radiol.* 2012. Vol. 67. P. 1035–1050.
15. Naswa N., Bal C.S. Divergent role of ^{68}Ga -labeled Somatostatin analogs in the workup of patients with NETs: AIIMS experience // *Recent Results in Cancer Res.* 2012. Vol. 194. P. 321–351.
16. Srirajaskanthan R., Kayani I., Quigley A.M. et al. The role of ^{68}Ga -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ^{111}In -DTPA-octreotide scintigraphy // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51. P. 875–882.
17. Poeppel T.D., Binse I., Petersenn S. et al. ^{68}Ga -DOTATOC versus ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 52. P. 1864–1870.
18. Desai K., Watkins J., Woodward N. et al. Use of molecular imaging to differentiate liver metastasis of colorectal cancer metastasis from neuroendocrine tumor origin // *J. Clin. Gastroenterol.* 2011. Vol. 45. P. 8–11.
19. Treglia G., Castaldi P., Rindi G. et al. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis // *Endocrine*. 2012. Vol. 59. P. 80–87.
20. Ezziddin S., Lohmar J., Yong-Hing C.J. et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in ^{68}Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of ^{177}Lu octreotate? // *Clin. Nucl. Med.* 2012. Vol. 37. P. 141–147.
21. Kwekkeboom D.J., Boen L.K., Martijn E. et al. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Endocr. Relat. Cancer*. 2010. Vol. 10. P. 53–73.
22. Garske U., Sandstrom M., Johansson S. et al. Lessons on tumour response: imaging during therapy with ^{177}Lu -DOTAoctreotate a case report on a patient with a large volume of poorly differentiated neuroendocrine carcinoma // *Theranostics*. 2012. Vol. 2. P. 459–471.
23. Strosberg J.R., Fine R.L., Choi J. et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas // *Cancer*. 2011. Vol. 117. P. 268–275.
24. Ширяев С.В., Оджарова А.А., Орел Н.Ф. и соавт. Сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом в диагностике карциноидных опухолей различных локализаций и высокодифференцированного нейроэндокринного рака поджелудочной железы // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2008. Т. 53. № 1. С. 53–62.
25. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Том 1. – Томск: STT. 2010.
26. Kayani I., Bomanji J.B., Groves A. et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ^{68}Ga -DOTATATE (Dota-DPhe1, Tyr3-octreotate) and ^{18}F -FDG // *Cancer*. 2008. Vol. 112. P. 2447–2455.
27. Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D. et al. ^{68}Ga -DOTATE 3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT // *J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 48. P. 508–518.
28. Poeppel T.D., Binse I., Petersenn S. et al. ^{68}Ga -DOTATOC versus ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 1864–1870.
29. Wild D., Mäcke H.R., Waser B. et al. ^{68}Ga -DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging*. 2005. Vol. 32, P. 724.
30. Pfeifer A., Knigge U., Mortensen J. et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ^{64}Cu -DOTATATE: first-in-humans study // *J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 53. P. 1207–1215.
31. Meisetschlager G., Poethko T., Stah A. et al. Gluc-Lys(^{18}F FP)-TOCA PET in patients with SSTR-positive tumors: biodistribution and diagnostic evaluation compared with ^{111}In DTPA-octreotide // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47. P. 566–573.
32. Ambrosini V., Campana D., Bodei L. et al. ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51. P. 669–673.
33. Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y. et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced

- ErbB positive breast cancer // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. P. 1301–1307.
34. Idée J.M., Louguet S., Ballet S. et al. Theranostics and contrast-agents for medical imaging: a pharmaceutical company viewpoint // Quant. Imaging Med. Surg. 2013. Vol. 3. Suppl. 6. P. 292–297.
 35. Kelkar S.S., Reineke T.M. Theranostics: combining imaging and therapy // Bioconjug. Chem. 2011. Vol. 22. P. 1879–1903.
 36. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г. и соавт. Радионуклидная терапия в лечении злокачественных образований // Сиб. онкол. журнал. 2016. Т. 15. № 2. С. 101–106.
 37. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г. и соавт. Радионуклидная терапия злокачественных образований // Вестник рентгенол. радиол. 2016. Т. 97. № 5. С. 306–313.
 38. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г. и соавт. Радионуклидная терапия: современное состояние проблемы // Вопросы онкол. 2016. Т. 62. № 1. С. 24–30.
 39. Denoye D., Pouliot N. Radionuclide theranostics in cancer // J. Mol. Imaging Dynam. 2013. Vol. 4. Suppl. 1. P. 1–2.
 40. Jandl T., Revskaya E., Jiang Z. et al. Complement dependent cytotoxicity of an antibody to melanin in radioimmunotherapy of metastatic melanoma // Immunotherapy. 2013. Vol. 5. P. 357–364.
 41. Hicks R.J. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy // Cancer Imaging. 2010. Vol. 10. P. 83–91.
 42. Baum R.P., Kulkarni H.R. Theranostics: From molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy – the bad BERKA experience // Theranostics. 2012. Vol. 2. P. 437–447.
 43. Oh S., Prasad V., Lee D.S. et al. Effect of peptide receptor radionuclide therapy on somatostatin receptor status and glucose metabolism in neuroendocrine tumors: intraindividual comparison of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT // Internat. J. Molec. Imaging. Vol. 2011. Article ID 524130.
 44. Savelli G., Bertagna F., Franco F. et al. Final results of a phase 2A study for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors with a fixed activity of ⁹⁰Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3 octreotide // Cancer. 2012. Vol. 118. P. 2915–2924.
 45. Valkema R., Pauwels S., Kvols L.K. et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [⁹⁰Y-DOTA, Tyr3] octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // Sem. Nucl. Med. 2006. Vol. 36. P. 147–156.
 46. Forrer F., Waldherr C., Maecke H.R. et al. Targeted radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumors // Anticancer Res. 2006. Vol. 26. P. 703–707.
 47. Kwekkeboom D. J., De Herder W.W., Kam B.L. et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 13. P. 2124–2130.
 48. Kam B.L., Teunissen J.J., Krenning E.P. et al. Lutetiumlabelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours // Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging. 2012. Vol. 39. Supplement 1. P. 103–112.
 49. Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., van Eijck C.H. J. et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // Sem. Nucl. Med. 2010. Vol. 40. P. 78–88.
 50. Kunikowska J., Królicki L., Hubalewska-Dydejczyk A. et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with ⁹⁰Y-DOTATATE and tandem ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? // Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging. 2011. Vol. 38. P. 1788–1797.
 51. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г. и соавт. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии // Сиб. онкол. журнал. 2015. Приложение 2. С. 45–47.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2017. Vol. 62. № 3

Nuclear Medicine

DOI 10.12737/article_5927f627a5c123.67647794

Labeled Somatostatin Analogues in Theranostics of Neuroendocrine Tumors

**V.I. Chernov^{1,2}, O.D. Bragina^{1,2}, R.V. Zelchan^{1,2}, A.A. Medvedeva^{1,2}, I.G. Sinilkin^{1,2},
M.S. Larkina³, E.S. Stasyuk², E.A. Nesterov², V.S. Skuridin²**

1. Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia. E-mail: rungis@mail.ru; 2. National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia; 3. Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

V.I. Chernov – Head of the Department of Cancer Research Institute, Cancer Research Institute, Deputy Director of Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, Dr. Sc. Med., Prof.; O.D. Bragina – Junior Researcher, PhD Med.; R.V. Zelchan – Radiologist, PhD Med.; A.A. Medvedeva – Senior Researcher, PhD Med.; I.G. Sinilkin – Senior researcher, PhD Med.; M.S. Larkina – Associate Prof., PhD Pharm.; E.S. Stasyuk – Researcher, PhD Tech.; E.A. Nesterov – Researcher, PhD Tech.; V.S. Skuridin – Head of Lab., Dr. Sc. Tech., Prof.

Abstract

The article discusses the problems of diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors, which represent a heterogeneous group of oncological diseases with a variety of clinical manifestations and biological features, depending both on the localization, the tumor process and hormonal secretion. Despite the fact that neuroendocrine tumors are quite rare, there is a continuous increase in the incidence.

In this work particular attention is paid to the study of the role of high-affinity somatostatin receptors (sstr), considered as the main targets in the theranostics of this group of oncological pathology. In connection with the inability to use native somatostatin, its non-natural synthetic analogues are now actively used. Unlike native somatostatin, which binds to allsstr (1–5) with high affinity and specificity, somatostatin analogues interact withsstr2,sstr3 andsstr5.

Diagnosis of neuroendocrine tumors is usually made on the basis of clinical symptoms, histological data and immunohistochemical studies with evaluation of hormonal expression. Unfortunately, the use of traditional diagnostic methods does not always fully assess the prevalence of the tumor process, which necessitates the creation of new visualizing agents. The application of nuclear medicine methods, especially the implementation of PET studies, in this case demonstrates high sensitivity and specificity.

The rapid development of personalized medicine makes it possible to use effective molecular targets in the same way for the therapy of oncological diseases. More recently, this principle has been applied to neuroendocrine tumors using ⁶⁸Ga-DOTATATE / ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotide pairs, which are successfully used in many nuclear medical centers.

Thus, currently labeled somatostatin analogues are widely used both for radionuclide diagnostics of neuroendocrine tumors, and for radionuclide therapy of these tumors. Multicentre studies with respect to radionuclide therapy of neuroendocrine tumors demonstrated high efficacy and proved the safety of its use. At the same time, only one pharmaceutical for imaging neuroendocrine tumors, ¹¹¹In-octreotide, has been registered in the Russian Federation, which necessitates research on the development of new domestic diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals.

Key words: neuroendocrine tumors, somatostatin receptors, radiopharmaceuticals, theranostics

REFERENCES

- Sundin A., Rockall A. Therapeutic monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the challenges ahead // *Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 96. P. 261–271.
- Eads J.R., Meropol N.J. A new era for the systemic therapy of neuroendocrine tumors // *Oncologist*. 2012. Vol. 17. P. 326–338.
- Tan E.H., Tan C.H. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *World J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 2. P. 28–43.
- Oberg K.E., Reubi J.C., Kwekkeboom D.J. et al. Role of somatostatin in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 139. 742–753.
- Ambrosini V., Campana D., Tomassetti P. et al. PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-peptides in NET: an overview // *Eur. J. Radiol.* 2011. Vol. 80. P. 116–119.
- Lindholm D.P., Oberg K. Biomarkers and molecular imaging in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Hormone and Metabol. Res.* 2011. Vol. 43. P. 832–837.
- Pfeifer A., Knigge U., Mortensen J. et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ^{64}Cu -DOTATATE: first-in-humans study // *J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 53. P. 1207–1215.
- Kulke M.H., Siu L.L., Tepper J.E. et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute neuroendocrine tumor clinical trials planning meeting // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 934–943.
- Herder W.W., Hofland L.J., Lely A.J. et al. Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Endocrine-Related Cancer*. 2003. Vol. 10. P. 451–458.
- Wang L., Tang K., Zhang Q. et al. Somatostatin receptor-based molecular imaging and therapy for neuroendocrine tumors // *BioMed Res. Internat.* 2013. Vol. 2013. 102819.
- Maecke H.R., Reubi J.C. Somatostatin receptors as targets for nuclear medicine imaging and radionuclide treatment // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 841–844.
- Zhang H., Moroz A.M., Serganova I. et al. Imaging expression of the human somatostatin receptor subtype-2 reporter gene with ^{68}Ga -DOTATOC // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 123–131.
- Kam B.L., Teunissen J.J., Krenning E.P. et al. Lutetiumlabelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging*. 2012. Vol. 39. P. 103–112.
- Wong K.K., Waterfield R.T., Marzola M.C. et al. Contemporary nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours // *Clin. Radiol.* 2012. Vol. 67. P. 1035–1050.
- Naswa N., Bal C.S. Divergent role of ^{68}Ga -labeled Somatostatin analogs in the workup of patients with NETs: AIIMS Experience // *Recent Results in Cancer Res.* 2012. Vol. 194. P. 321–351.
- Srirajaskanthan R., Kayani I., Quigley A.M. et al. The role of ^{68}Ga -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ^{111}In -DTPA-octreotide scintigraphy // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51. P. 875–882.
- Poeppel T.D., Binse I., Petersenn S. et al. ^{68}Ga -DOTATOC versus ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 52. P. 1864–1870.
- Desai K., Watkins J., Woodward N. et al. Use of molecular imaging to differentiate liver metastasis of colorectal cancer metastasis from neuroendocrine tumor origin // *J. Clin. Gastroenterol.* 2011. Vol. 45. P. 8–11.
- Treglia G., Castaldi P., Rindi G. et al. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis // *Endocrine*. 2012. Vol. 59. P. 80–87.
- Ezziddin S., Lohmar J., Yong-Hing C.J. et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in ^{68}Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of ^{177}Lu octreotate? // *Clin. Nucl. Med.* 2012. Vol. 37. P. 141–147.
- Kwekkeboom D.J., Boen L.K., Martijn E. et al. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Endocr. Relat. Cancer*. 2010. Vol. 10. P. 53–73.
- Garske U., Sandstrom M., Johansson S. et al. Lessons on tumour response: imaging during therapy with ^{177}Lu -DOTAoctreotate a case report on a patient with a large volume of poorly differentiated neuroendocrine carcinoma // *Theranostics*. 2012. Vol. 2. P. 459–471.
- Strosberg J.R., Fine R.L., Choi J. et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas // *Cancer*. 2011. Vol. 117. P. 268–275.
- Shiryaev S.V., Odzharova A.A., Orel N.F. et al. Scintigraphy with ^{111}In -octreotide in diagnosis of carcinoid tumors of different localization and well-differentiated neuroendocrine pancreatic cancer // *Meditinskaja Radiologija i Radiatsionnaja Bezopasnost*. 2008. Vol. 53. № 1. P. 53–62. (In Russian).
- Lishmanov Yu. B., Chernov V.I. National guide on radionuclide diagnostics. 2010. Vol. 1 Tomsk. STT. (In Russian).
- Kayani I., Bomanji J.B., Groves A. et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ^{68}Ga -DOTATATE (Dota-DPhe1, Tyr3-octreotate) and ^{18}F -FDG // *Cancer*. 2008. Vol. 112. P. 2447–2455.
- Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D. et al. ^{68}Ga -DOTATE 3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT // *J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 48. P. 508–518.
- Poeppel T.D., Binse I., Petersenn S. et al. ^{68}Ga -DOTATOC versus ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 1864–1870.
- Wild D., Mäcke H.R., Waser B. et al. ^{68}Ga -DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging*. 2005. Vol. 32, P. 724.
- Pfeifer A., Knigge U., Mortensen J. et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ^{64}Cu -DOTATATE: first-in-humans study // *J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 53. P. 1207–1215.
- Meisetschläger G., Poethko T., Stah A. et al. Gluc-Lys(^{18}F)FP-TOCA PET in patients with SSTR-positive tumors: biodistribution and diagnostic evaluation compared with [^{111}In] DTPA-octreotide // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47. P. 566–573.
- Ambrosini V., Campana D., Bodei L. et al. ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51. P. 669–673.
- Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y. et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 1301–1307.
- Idée J.M., Louguet S., Ballet S. et al. Theranostics and contrast-agents for medical imaging: a pharmaceutical company viewpoint // *Quant. Imaging Med. Surg.* 2013. Vol. 3. Suppl. 6. P. 292–297.
- Kelkar S.S., Reineke T.M. Theranostics: combining imaging and therapy // *Bioconjug. Chem.* 2011. Vol. 22. P. 1879–1903.
- Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G. et al. Radioimmunotherapy in the treatment of malignancies // *Siber. J. Oncol.* 2016. Vol. 15 (2). P. 101–106. (In Russian).
- Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G. et al. Radionuclide therapeutic of malignancies // *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2016. Vol. 97 (5). P. 306–313. (In Russian).
- Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., et al. Radioimmunotherapy: current state of the problem // *Voprosi Oncologii*. 2016. Vol. 62 (1). P. 24–30. (In Russian).
- Denoye D., Pouliot N. Radionuclide theranostics in cancer // *J. Mol. Imaging Dynam.* 2013. Vol. 4. Suppl. 1. P. 1–2.
- Jandl T., Revskaya E., Jiang Z. et al. Complement dependent cytotoxicity of an antibody to melanin in radioimmunotherapy of metastatic melanoma // *Immunotherapy*. 2013. Vol. 5. P. 357–364.
- Hicks R.J. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy // *Cancer Imaging*. 2010. Vol. 10. P. 83–91.

42. Baum R.P., Kulkarni H.R. Theranostics: From molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy – the bad BERKA experience // *Theranostics*. 2012. Vol. 2. P. 437–447.
43. Oh S., Prasad V., Lee D.S. et al. Effect of peptide receptor radionuclide therapy on somatostatin receptor status and glucose metabolism in neuroendocrine tumors: intraindividual comparison of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT // *Internat. J. Molec. Imaging*. Vol. 2011. Article ID 524130.
44. Savelli G., Bertagna F., Franco F. et al. Final results of a phase 2A study for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors with a fixed activity of ⁹⁰Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3 octreotide // *Cancer*. 2012. Vol. 118. P. 2915–2924.
45. Valkema R., Pauwels S., Kvols L.K. et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [⁹⁰Y-DOTA, Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Sem. Nucl. Med.* 2006. Vol. 36. P. 147–156.
46. Forrer F., Waldherr C., Maecke H.R. et al. Targeted radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumors // *Anticancer Res.* 2006. Vol. 26. P. 703–707.
47. Kwekkeboom D. J., De Herder W.W., Kam B.L. et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 13. P. 2124–2130.
48. Kam B.L., Teunissen J.J., Krenning E.P. et al. Lutetiumlabelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging*. 2012. Vol. 39. Supplement 1. P. 103–112.
49. Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., van Eijck C.H. J. et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Sem. Nucl. Med.* 2010. Vol. 40, P. 78–88.
50. Kunikowska J., Królicki L., Hubalewska-Dydejczyk A. et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with ⁹⁰Y-DOTATATE and tandem ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging*. 2011. Vol. 38. P. 1788–1797.
51. Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G. et al. Experience of the development of innovative radiopharmaceuticals in Tomsk Research Institute of Oncology // *Siber. J. Oncol.* 2015. Vol.2. P. 45–47. (In Russian).

DOI 10.12737/article_5927fc2939abe0.63201589

**В. Рюм (Werner Rühm)¹, Г. Волошак (Gayle E. Woloschak)², Р. Шор (Roy E. Shore)³,
Т.В. Азизова (Tamara V. Azizova)⁴, Б. Гросше (Bernd Grosche)⁵, О. Ниwa (Ohtsura Niwa)⁶,
С. Акиба (Suminori Akiba)⁷, Т. Оно (Tetsuya Ono)⁸, К. Сузуки (Keiji Suzuki)⁹, Т. Ивасаки (Toshiyasu Iwasaki)¹⁰, Н. Бан (Nobuhiko Ban)¹¹, М. Кай (Michiaki Kai)¹², К. Клемен (Christopher H. Clement)¹³,
С. Буфлер (Simon Bouffler)¹⁴, Х. Тома (Hideki Toma)¹⁵, Н. Хамада (Nobuyuki Hamada)¹³**

ЭФФЕКТЫ ДОЗЫ И МОЩНОСТИ ДОЗЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ – ДИСКУССИЯ С ПОЗИЦИИ РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ*

1. Институт радиационной защиты, Центр Гельмгольца, Мюнхен, Центр исследований в области состояния окружающей среды Германии, Нойэрберг, Германия; 2. Отделение радиационной онкологии, Северо-западный университет, Медицинский колледж Фаенберга, Иллинойс, Чикаго, США; 3. Фонд исследования радиационных эффектов, Хиросима, Япония; 4. Южно-уральский институт биофизики, Озерск, Россия; 5. Федеральное управление радиационной защиты, Обершляйсхайм, Германия; 6. Медицинский университет Фукусимы, Фукусима, Япония; 7. Подразделение экологии и превентивной медицины, Докторантура медицинских и стоматологических наук Университета Кагосимы, Кагосима, Япония; 8. Институт наук об окружающей среде, Аомори-кен, Роккасо, Япония; 9. Отделение радиационных медицинских наук, Институт заболеваний, вызванных атомной бомбардировкой, Университет Нагасаки, Нагасаки, Япония; 10. Центр исследований радиационной безопасности, Лаборатория исследований ядерных технологий, Центральный исследовательский институт электроэнергетической промышленности (CRIEPI), Токио, Япония; 11. Факультет медсестринского дела, Университет здравоохранения Токио, Токио, Япония; 12. Отделение наук о здоровье окружающей среды, Университет медицинской помощи и здоровья, Оита, Мегусуно, Япония; 13. Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ), Онтарио, Оттава, Канада; E-mail: Hamada@icrp.org; 14. Центр изучения рисков, возникающих от воздействия радиации, химических веществ и факторов окружающей среды, Министерство здравоохранения Великобритании, Дидкот, Чилтон, Великобритания; 15. Компания JAPANNU, Ltd., Синдзюку-Ку, Япония

Реферат

Биологические эффекты ионизирующего излучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы всегда вызывали большой интерес. В настоящее время Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) предлагает экстраполировать результаты эпидемиологических исследований по оценке влияния больших доз и высоких мощностей доз излучений на малые дозы и низкие мощности дозы, актуальные для современной системы радиологической защиты, применяя так называемый коэффициент эффективности дозы и мощности дозы (DDREF). В статье представлена дискуссия по этой проблеме, организованная экспертами МКРЗ и Японии. Представлено историческое развитие концепта DDREF в свете современных научных данных об эффектах доз и мощностей доз облучения. Обобщены выводы, к которым относительно DDREF в последнее время пришли различные международные организации (например, Комиссия по биологическим эффектам ионизирующих излучений, МКРЗ, Комиссия по радиационной защите Германии, Научный комитет по действию атомной радиации Организации Объединенных Наций и Всемирная организация здравоохранения). Представлены результаты научно-исследовательских работ, направленных на получение новых знаний об эффектах облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы на молекулярном, клеточном уровнях и на уровне организма животных и человека. Обсуждены планы на будущее, направленные на улучшение и оптимизацию концепта DDREF, применяемого в целях радиологической защиты.

Ключевые слова: радиационный риск, малые дозы, малые мощности доз, линейная беспороговая модель, коэффициент эффективности дозы и мощности дозы, МКРЗ

Поступила: 14.02.2017. Принята к публикации: 19.04.2017

Сокращения

НКДАР ООН – Научный комитет ООН по действию атомной радиации, БЭИР VII – отчет 7 Комитета по биологическим эффектам ионизирующей радиации, DREF – коэффициент эффективности мощности дозы, DDREF – коэффициент эффективности дозы и мощности дозы, МКРЗ – Международная комиссия по радиологической защите, ЛПЭ – линейная передача энергии, LSS – исследование на протяжении всей жизни выживших после атомной бомбардировки, NAS – Национальная академия наук, NCRP – Национальный совет по защите от радиации и измерениям США, SSK – Комиссия по радиологической защите Германии, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения, 1 рад = 10 Гр.

Введение

Октябрь 2012 г. формально считается датой, когда в Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ) началось обсуждение вопроса пересмотра научной базы для оценок рисков эффектов, возникающих вследствие воздействия ионизирующих излучений в малых дозах и с низкой мощностью дозы. В результате, в апреле 2013 г. была сформирована Проблемная группа 91, перед которой была поставлена исследовательская задача сделать вывод о радиационных рисках, возникающих вследствие облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы, для использования этих оценок в целях радиологической защиты. Номинальные коэффициенты риска с учетом их

* Представленный материал является переводом англоязычной оригинальной статьи, опубликованной издательством Springer-Verlag GmbH, разрешение на публикацию в России от 26.10.2016.

Werner Rühm, Gayle E. Woloschak, Roy E. Shore, Tamara V. Azizova, Bernd Grosche, Ohtsura Niwa, Suminori Akiba, Tetsuya Ono, Keiji Suzuki, Toshiyasu Iwasaki, Nobuhiko Ban, Michiaki Kai, Christopher H. Clement, Simon Bouffler, Hideki Toma, and Nobuyuki Hamada. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection // Radiat. Environ. Biophys. 2015. Vol. 54. P. 379–401, (doi: 10.1007/s00411-015-0613-6) <http://dx.doi.org/10.1007/s00411-015-0613-6>

вреда являются основой для разработки принципов радиологической защиты (МКРЗ 2007).

Проблемная группа 91 была уполномочена выполнить обзор доступной на данный момент информации о коэффициентах риска, подготовить и представить на рассмотрение МКРЗ документ, в котором будет изложена позиция группы по исследуемому вопросу, и рекомендации по поводу того, как действовать в дальнейшем. В частности, дать рекомендации по следующим вопросам: а) стоит ли продолжать оценивать риск эффектов, возникающих вследствие воздействия малых доз ионизирующих излучений, используя оценку угла наклона кривой доза–эффект для больших доз облучения с последующим применением коэффициента эффективности дозы и мощности дозы (DDREF)?; б) возможно ли применять такой коэффициент в случае острого, хронического и пролонгированного облучения?

После того, как Проблемная группа 91 представит свои выводы, МКРЗ будет решать, следует ли изменить методику определения риска эффектов, возникающих вследствие воздействия малых доз и низких мощностей доз ионизирующих излучений, в целях радиологической защиты. Результатом может стать сохранение существующего подхода, изменение метода расчета и, возможно, численной величины DDREF (сейчас этот коэффициент равен 2), либо применение совершенно иного метода оценки риска эффектов облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы. В свою очередь, эти изменения могут повлиять на оценки величины номинального коэффициента риска с учетом их вреда, для которых сейчас МКРЗ рекомендует использовать значение около 5 % на единицу эффективной дозы облучения (зиверт, Зв).

В настоящей статье изложены основные вопросы, посвященные проблеме DDREF, которые обсуждались экспертами.

Коэффициент эффективности дозы и мощности дозы (DDREF)

В сфере радиологической защиты всегда большой интерес представляли биологические эффекты, возникающие вследствие воздействия ионизирующих излучений в малых дозах и с низкой мощностью дозы. Предлагались различные концепты для экстраполяции риска возникновения эффекта при облучении в больших дозах и при высоких мощностях доз, на более низкие уровни доз и мощностей доз облучения. Кроме того, часто возникает путаница в терминологии, используемой в научной литературе. В настоящей работе используются понятия «коэффициент эффективности малых доз» (LDEF) и «коэффициент эффективности мощности дозы» (DREF). Здесь LDEF – это отношение угла наклона кривой линейной экстраполяции при определенной дозе облучения линейно-квадратичной зависимости доза–эффект для острого

облучения к углу наклона линейного компонента этой модели. Таким образом, считается, что линейно-квадратичная зависимость может описываться линейным (член α) и квадратичным (член β) компонентами. В отличие от LDEF, DREF можно получить, когда острое облучение (описываемое линейно-квадратичной зависимостью доза–эффект) происходит фракционно и число фракций становится большим, переходя к хроническому облучению. В этом случае количественная оценка LDEF приближается к оценке DREF, учитывая, что угол наклона линейного компонента линейно-квадратичной зависимости доза–эффект не зависит от мощности дозы. Когда МКРЗ (1991 г.) ввела понятие DDREF, оно объединило в себе концепты DREF и LDEF.

Довольно сложно дать количественную оценку тому, что является малой дозой и низкой мощностью дозы (и часто эта оценка в некотором роде субъективна); тем не менее, необходимо установить, к каким дозиметрическим параметрам относятся споры по вопросу DDREF. Например, в публикации НКДАР ООН 2012 г. малыми мощностями доз облучения определили мощности дозы ниже 0,1 мГр/мин, усредненные за 1 ч. Это сравнимо со значением мощности дозы около 2×10^{-4} мЗв/мин для работников, подвергшихся облучению в дозе, соответствующей пределу эффективной дозы, установленному МКРЗ на уровне 20 мЗв/год за 2000 рабочих часов в год. Напротив, облучение в результате воздействия естественного природного фона на уровне 1 мЗв/год соответствует мощности дозы 2×10^{-6} мЗв/мин. Что касается малых доз, то в последнем отчете о смертности в японской когорте лиц, пострадавших в результате атомных бомбардировок (Ozasa и соавт. 2012), был обнаружен статистически значимый радиационно-индуцированный избыточный относительный риск (excess relative risk; ERR) на единицу дозы в диапазоне 0–200 мГр. Таким образом, НКДАР ООН относит к малым дозам облучения дозы ниже 100 мГр. Ясно, что дозы и мощности доз облучения, к которым применяют принципы радиологической защиты в настоящее время, часто гораздо ниже доз облучения, которые анализируются в ходе экспериментальных работ и в эпидемиологических исследованиях.

Исторически сложившиеся позиции различных международных организаций

В таблице представлен обзор биологических эффектов, индуцированных ионизирующим излучением, в зависимости от дозы и мощности дозы облучения, включая развитие понятия DDREF. В первом докладе НКДАР ООН (1958 г.) упоминается, что распределение ионизирующего излучения во времени является важным физическим фактором, и отмечается, что «прогнозы по поводу возможных эффектов облучения низкого уровня должны основываться только

Таблица

Отдельные утверждения и позиции различных институтов, которые важны для понимания того, как исторически развивался DDREF

Организация	Год	Уровень научного знания	Позиция относительно формы зависимости доза-эффект	Позиция относительно эффектов мощности дозы облучения	Численное значение	Источник
НКДАР ООН	1958	Эффекты облучения низкого уровня должны быть экстраполированы на основе опыта, полученного по облучению в больших дозах и при высоких мощностях доз.	Знания о биологических эффектах, возникающих вследствие облучений низкого уровня, очень скудны. Для оценки повреждений, возникающих при облучении в очень малых дозах, необходимо полагать основные механизмы действия облучения.	Помимо прочих физических факторов, эффекты ионизирующих излучений во времени.		UNSCEAR 1958
НКДАР ООН	1962	По-прежнему неясна зависимость доза-эффект для лейкоза в коротке LSS. Польза от данных по животным ограничивается «сложностью прайвильной экстраполяции от одних видов к другим, особенно к людям от животных, чья продолжительность жизни намного меньше».	На основе теоретических соображений и экспериментальных данных по клеткам и животным прогнозируется «пропорциональное соотношение между дозами и заболеваемостью соответствующими раками вплоть до самых низких доз облучения».	Очень немного известно о радиационно-индуцированных эффектах, «особенно возникающих вследствие воздействия малых доз излучений, полученного при низкой мощности дозы».		UNSCEAR 1962
НКДАР ООН	1964	Данные по заболеваемости лейкозом лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, (диапазон доз облучения 100–900 рад) позволяет предположить линейную зависимость доза-эффект.	Предположение линейности – «это единственное предположение, которое позволяет использовать средние дозы облучения для оценки рисков». Это предположение, «вероятно, приводит к завышенной оценке степени риска».			UNSCEAR 1964
НКДАР ООН	1969	Новые разработки в сфере цитогенетики позволяют оценить радиационно-индуцированные хромосомные аберрации в клетках человека. Однако «уровни хромосомных аберраций и формирования опухолей увеличиваются по мере увеличения дозы облучения, но связь между этими двумя эффектами является сложной».	Наблюдаются различные зависимости доза-эффект <i>in vitro</i> для радиационно-индуцированных хромосомных аберраций в клетках человека, но количественно определить эффект сложно из-за отсутствия стандартизации между лабораториями.	Также возможно оценить радиационно-индуцированные хромосомные аберрации в клетках человека в зависимости от мощности дозы облучения.		UNSCEAR 1969
НКДАР ООН	1977	Считается, что эксперименты с животными важны, но «единственная надежная основа для количественного определения частоты возникновения вредных эффектов у человека должна зависеть от наблюдения популяций людей, подвергшихся облучению в известных дозах».	Следует ожидать, что, вероятно, излучение с низкой ЛПЭ менее канцерогенно на единицу поглощенной дозы, если дозы составляют несколько рад, чем при уровнях в несколько сотен рад».	На основе данных по животным речь заходит о понижающих коэффициентах, когда выполняется сравнение ряда эффектов, возникающих вследствие острого, фракционированного или длительного облучения с низкой ЛПЭ.	Понижающий коэффициент: 2–20	UNSCEAR 1977
NCRP	1980	Вводится DREF, основанный на данных по млекопитающим. Есть мнение, что полученные значения DREF могут говорить о несколько более высоких значениях, чем те, о которых свидетельствуют ситуации облучения людей.		Представлен диапазон DREF для поглощенной дозы менее 20 рад (0,2 Зв) либо мощности дозы менее 5 рад в год (0,05 Зв/год).	DREF: 2–10	NCRP 1980
НКДАР ООН	1986	Точечные мутации и хромосомные аберрации вследствие рентгеновского и гамма-облучения с низкой ЛПЭ в основном демонстрируют линейно-квадратичную зависимость от дозы облучения. Когда эти кривые линейно экстраполировали от 1 Гр либо 2 Гр к 0 Гр, эффектом обычно оказывалась завышенная до 5 раз оценка.	Для животных в большинстве случаев «зависимости доза-эффект при рентгеновском и гамма-облучении имели тенденцию к нелинейности и вогнутости вверх в области малых доз облучения». Для индукции раковых заболеваний, однако, «лишь разрозненная информация подтверждает утверждение, что могли бы применяться аналогичные количественные зависимости от дозы облучения».	Для раков у людей линейная экстраполяция коэффициентов риска, полученных для более высоких доз острого облучения, на малые дозы и низкие мощности дозы привела бы к завышенной оценке истинного риска, возможно, в 5 раз.	Понижающий коэффициент: 5	UNSCEAR 1986
НКДАР ООН	1988	В отчете отмечается, что любой понижающий коэффициент «...конечно, имеет широкий диапазон значений в зависимости от конкретного типа опухоли (у человека), а также от диапазона мощностей доз облучения».	«Все проблемы определения коэффициентов риска, которые также можно применять к малым дозам облучения, те же, что и раньше».	«Сохраняется проблема определения коэффициентов риска ... для низких мощностей доз облучения».	Понижающий коэффициент: 2–10	UNSCEAR 1988

Организация	Год	Уровень научного знания	Позиция относительно формы зависимости доза-эффект	Позиция относительно эффектов мощности дозы облучения	Численное значение	Источник
МКРЗ	1991	Представлен так называемый DDREF с целью «интерпретации данных по влиянию излучений с низкой ЛДЭ в больших дозах при высоких мощностях доз, чтобы оценить вероятность эффектов при малых дозах и низких мощностях доз».	Предполагается использование DDREF для поглощенных доз облучения ниже 0,2 Гр.	Также предполагается использование DDREF для поглощенных доз облучения выше 0,2 Гр при мощности дозы ниже 0,1 Гр/ч	DDREF: 2	ICRP 1991
НКДАР ООН	1993	Более подробно определен DDREF и предложено его численное значение на основе радиобиологических данных, данных по животным и по людям. Однако отмечается, что «результаты эпидемиологических исследований не исключают данное знание, но в случаях за исключением лейкозов, и не подтверждают его».	Следует использовать DDREF для доз облучения ниже 0,2 Гр.	DDREF следует также применять для более высоких доз облучения, если мощность дозы ниже 6 мГр/ч при усреднении по интервалу в несколько часов.	DDREF: 2	UNSCEAR 1993
НКДАР ООН	1994	Отмечается, что в эпидемиологических исследованиях разных когорт сообщается о различных количественных результатах.		Коэффициенты риска для совокупности раков и лейкозов у работников предприятий атомной промышленности США и Великобритании близки к результатам, полученным для лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, в то время как для российских работников ПО «Маяк» обнаружен понижающий коэффициент 2,7.		UNSCEAR 1994
НКДАР ООН	2000	Подтверждается вывод публикации НКДАР ООН 1993.		Добавляется, что «эффекты мощности дозы на опухолевые риски могут отличаться в зависимости от типов раков».	DDREF: <3	UNSCEAR 2000
НКДАР ООН	2006	Упор на неизвестную роль, которую ионизирующее излучение играет в работе иммунной системы, которая «может быть как угнетающая, так и стимулирующая».	Данные по лицам, пострадавшим от атомных бомбардировок, описаны с помощью линейно-квadraticной модели. При этом выбранные подходы «основно учитывают экстраполяцию доз облучения (если не мощности доз облучения), поэтому в некоторой степени учитывается и DDREF».	Дополнительная поправка для хронического облучения не нужна при таком подходе. При сравнении данных по работникам атомной промышленности и по пострадавшим от атомных бомбардировок отмечается, что «не было получено явное доказательство того, что DDREF выше 1».	DDREF не применяется, но подход соответствует значению DDREF = 2.	UNSCEAR 2006
BEIR VII	2006	Оценка основана на данных по животным и по людям, использован байесовский подход.			DDREF: 1,5 при диапазоне 1,1–2,3	NAS 2006
МКРЗ	2007	Значения, предложенного в публикации МКРЗ 1991, «следует придерживаться в целях радиологической защиты».			DDREF: 2	ICRP 2007
НКДАР ООН	2010	Действительны выводы НКДАР ООН 2006.	Зависимость доза-эффект для смертности и облучения в малых дозах можно описать с помощью как линейной, так и нелинейной функций.		DDREF не применяется	UNSCEAR 2010
ВОЗ	2013	Принято решение отказаться от DDREF при составлении отчета по Фукусиме.			DDREF: 1	WHO 2013
НКДАР ООН	2013	Прокомментировано решение ВОЗ об отказе от DDREF.	Решение ВОЗ согласуется с результатами по лицам, пострадавшим от атомных бомбардировок, а также с оценками опухолевых рисков НКДАР ООН вследствие острого облучения в дозах 0,01–1,0 Зв.	Решение ВОЗ согласуется с метаанализом результатов облучений с низкими мощностями доз в умеренных дозах.		UNSCEAR 2013
КРЗ Германии	2014	Исследования клеточных культур не дают ясной картины, а исследования на животных не позволяют определить явную зависимость доза-эффект для малых доз либо определить зависимость от мощности дозы. Больше не существует оснований для применения DDREF в сфере радиологической защиты.	Данные по пострадавшим от атомных бомбардировок не позволяют четко разграничить различные типы зависимости доза-эффект.	Сравнение данных эпидемиологических исследований, в которых анализируются низкие и высокие мощности доз облучения (Jacob и соавт. 2009), не позволяет сделать предположение о существовании какого-либо эффекта мощности дозы облучения.	Следует отказать от DDREF (что соответствует значению 1).	SSK 2014

на экстраполяции данных, полученных для больших доз и высоких мощностей доз».

В 1962 г. была проанализирована информация по лицам, пережившим атомные бомбардировки в Японии, и НКДАР ООН пришел к заключению, что очень важны результаты экспериментальных исследований на животных. Однако был сделан вывод, что их польза ограничивается «сложностью выполнения полноценной экстраполяции ... данных, полученных в экспериментах на животных, на когорты людей...».

Через два года НКДАР ООН (1964) утверждает: «в общем, вероятно, что предположение о существовании линейной зависимости доза–эффект при малых дозах в результате приведет к завышенной оценке степени риска».

В 1969 г. стали доступны данные о хромосомных aberrациях как *in vivo*, так и *in vitro*, и НКДАР ООН (1969 г.) отметил, что «возникновение хромосомных aberrаций и заболеваемость раком увеличиваются по мере увеличения дозы облучения, но связь между этими двумя эффектами довольно сложна».

В 1977 г. НКДАР ООН предложил первые количественные величины потенциального понижающего коэффициента (значения от 2 до 20), основанные главным образом на результатах экспериментальных исследований на животных. Но Комитет сделал особый упор на то, что величина вредных последствий, возникающих у человека, должна рассчитываться на основе данных наблюдения популяций облученных людей.

В 1980 г. Национальный совет по радиационной защите и измерениям США (НКРЗ США) представил первый анализ DDREF, отмечая, что для различных эффектов, изучаемых на моделях животных, наблюдаются значения от 2 до 10 (NCRP 1980).

Шестью годами позже НКДАР ООН (1986) тоже представил первую количественную оценку, утверждая, что «для опухолей, развивающихся у человека, линейная экстраполяция на малые дозы и низкие мощности дозы привели бы к завышенной оценке истинного риска, возможно в 5 раз». В 1988 г. НКДАР ООН добавляет, что «...такой коэффициент, конечно, очень сильно варьирует в зависимости от типа опухоли человека, а также от диапазона мощности дозы облучения. Однако уместно было бы использовать значение от 2 до 10».

В 1991 г. МКРЗ рекомендовала использовать DDREF, равный 2, признавая, что это значение может быть в некоторой степени субъективно и консервативно. Через два года такая точка зрения была принята НКДАР ООН (1993), который на основе радиобиологических и эпидемиологических данных тоже предложил величину DDREF порядка 2, а также подчеркнул, что этому значению свойственна существенная неопределенность. Частично это было вызвано тем, что эпидемиологические исследования различ-

ных когорт давали различные количественные оценки этого коэффициента (НКДАР ООН 1994).

В 2000 г. НКДАР ООН подтвердил заключение отчета 1993 г., что «в общем, понижающий коэффициент менее 3... по-прежнему представляется вполне приемлемым», тогда как в 2006 г. НКДАР ООН перешел к использованию альтернативного подхода, когда с помощью зависимости доза–эффект, включающей квадратичный компонент, были описаны данные японской когорты лиц, выживших после атомных бомбардировок (когорты LSS). При таком подходе DDREF рассматривался косвенно, а в отчете говорилось, что «значение DDREF около 2 согласуется с этим подходом».

В 2006 г. в 7-м отчете Комитета по биологическим эффектам ионизирующего излучения (BEIR VII) Национальной академии наук США сообщалось об использовании байесовского анализа данных, полученных в экспериментах на животных и в эпидемиологических исследованиях, в результате чего был определен диапазон значений (1,1–2,3), а также точечная оценка DDREF, равная 1,5. И, напротив, через год МКРЗ (2007) рекомендовала сохранить неизменной оценку DDREF, равную 2.

Недавно в отчете по Фукусиме, представленном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ 2013), было использовано значение DDREF, равное 1, которое было прокомментировано НКДАР ООН следующим образом: «это не противоречит оценкам рисков рака ... и результатам, представленным в работе Ozasa и соавт. (2012)....» Однако НКДАР ООН (2013) признает, что «напротив, данные, собранные в ходе экспериментов, указывают на то, что значения DDREF больше единицы для облучений в больших дозах при низких мощностях доз».

Совсем недавно Комиссия по радиологической защите Германии (SSK) опубликовала обстоятельный доклад, посвященный различным аспектам DDREF (SSK 2014). В отчете рассматриваются базовые научные принципы, а также иные критерии, используемые для оценки DDREF. В отчете обсуждаются результаты исследований в области радиобиологии, проводимые на молекулярном и клеточном уровнях, экспериментальные исследования на животных, эпидемиологические исследования и модели механизмов развития радиационно-индуцированных эффектов. Более того, в докладе обсуждаются критерии применения полученных данных в практике радиологической защиты, включая влияние неопределенностей, последствия введенных ограничений и информирование о рисках. Основываясь на научной информации, имеющейся на сегодняшний день, SSK считает, что уже недостаточно того обоснования применения DDREF в радиологической защите, которое имеется сегодня. Поэтому SSK рекомендует либо отказаться от DDREF, либо пересмотреть его и привести в соответствие с результата-

ми последних научных исследований. Однако в случае пересмотра DDREF, учитывая его значение для оценки риска и радиологической защиты, SSK одновременно рекомендует согласовать с результатами последних научных исследований все другие параметры, имеющие отношение к ущербу от воздействия ионизирующего излучения. Срочно необходимо согласованное мнение международных организаций по этому вопросу. Важнейшая роль в этом принадлежит МКРЗ (SSK 2014).

Таким образом, в течение десятилетий DDREF является постоянно меняющейся величиной. В настоящее время Проблемная группа 91 выполняет обзор исторического развития концепта DDREF, позиций, занимаемых различными международными организациями по этому вопросу, а также последних опубликованных данных, полученных в результате молекулярных исследований, исследований клеток, экспериментальных исследований на животных, а также результатов эпидемиологических исследований.

Корректно ли DDREF описывает DREF?

Впервые DREF был рассчитан Национальной комиссией по радиологической защите США (NCRP 1980) на основе уравнения линейно-квадратичной зависимости доза–эффект, а затем эта величина была расширена до DDREF. МКРЗ предложила использовать значение 2 для оценки риска, возникающего вследствие облучения в малых дозах и при низких мощностях доз, таким образом отождествляя риск, возникающий вследствие радиационного воздействия в малых дозах, и риск, возникающий вследствие радиационного воздействия при низких мощностях доз. В более поздней публикации МКРЗ (2005) утверждает, что линейная беспороговая модель (ЛБП), объединенная с DDREF, служит основанием для радиологической защиты, когда речь идет о малых дозах и низких мощностях доз облучения. В попытке определить значение DDREF Комитет BEIR VII применил линейно-квадратичную модель к данным когорты лиц, выживших во время атомных бомбардировок, что позволило получить численное значение 1,5 (2006). Более того, НКДАР ООН (2006) рассчитал значение риска эффектов при малых дозах облучения, не используя DDREF, путем применения линейно-квадратичной модели в исследовании когорты LSS, что позволило получить значение риска, аналогичное тому, которое получено МКРЗ при использовании DDREF, равного 2.

Во всех случаях линейно-квадратичная модель была использована так, как показано ниже. Эту модель можно применять для оценки риска, возникающего вследствие облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы, и для расчета значения DDREF. Линейно-квадратичная модель использовалась при описании индукции хромосомных aberrаций в работе Neary (1965), которая затем была продолжена

Kellerer и Rossi (1972). Эта модель хорошо себя зарекомендовала в области радиологических наук как модель механизма действия облучения. Она состоит из двух членов: линейного и квадратичного. Линейно-квадратичная модель позволяет допустить, что хотя линейный член не зависит от мощности дозы, квадратичный член чувствителен к ней. Поэтому зависимость доза–эффект для описания биологического эффекта облучения с высокой мощностью дозы (E_H) и облучения с низкой мощностью дозы (E_L) можно выразить так, как показано ниже, а также вывести DDREF следующим образом:

$$E_H = \alpha D + \beta D^2$$

$$E_L = \alpha D$$

$$DDREF = E_H / E_L = (\alpha D + \beta D^2) / \alpha D = 1 + \frac{\beta}{\alpha} D$$

(D – доза облучения).

Как говорилось выше, МКРЗ опирается на ЛБП модель и на DDREF, равный 2. ЛБП модель означает, что риск радиационно-индуцированного эффекта изменяется по отношению к дозе линейно без отклонений, а значение DDREF = 2 означает, что линейный член модели чувствителен к мощности дозы облучения. Такой подход отличается от использования исходной линейно-квадратичной модели.

Однако многочисленные радиобиологические данные демонстрируют факт уменьшения линейного члена, зависящего от мощности дозы облучения изменения величины линейного члена уравнения при изменении величины мощности дозы. Одним из примеров может служить индукция хромосомных aberrаций *in vitro*, когда обнаружено, что линейный член зависимости доза–эффект становится ниже, когда мощность дозы облучения снижается с 1 Гр/мин до 1 мГр/мин (Loucas и соавт. 2004). Помимо данных *in vitro*, о существенном уменьшении величины линейного члена в зависимости от мощности дозы облучения свидетельствуют также результаты исследования на животных (облучение всего организма). Например, зависимость доза–эффект для наследственных эффектов облучения у самцов мышей является линейной, но угол наклона прямой уменьшается, когда мощность дозы снижается с 1 Гр/мин до 10 мГр/мин (Russell и Kelly 1982). В большей степени изменялась зависимость доза–эффект от мощности дозы облучения для самок мышей, когда угол кривой доза–эффект становился нулевым при мощности дозы облучения ниже 0,01 мГр/мин (Searle 1974).

Репарация двунитевых разрывов ДНК, возникших вследствие облучения, продолжается в течение периода от нескольких часов до нескольких дней после облучения, поэтому необходимо рассматривать диапазон мощностей доз облучения от Гр в час до Гр в неделю, т.е. диапазон от 1 мГр/мин до 100 мГр/мин.

Важно отметить, что, помимо репарации ДНК, вероятно, еще один механизм, действующий на тканевом уровне, имеет отношение к линейному члену, зависящему от мощности дозы облучения. Этим механизмом является реакция на облучение стволовых клеток тканей, которые являются мишенью при радиационном канцерогенезе. Стволовые клетки отдельных тканей постоянно соперничают друг с другом за место в «нише» стволовой клетки ткани. Недавно выдвинуто предположение, что конкуренция стволовых клеток представляет собой систему контроля качества, которая уничтожает нездоровые стволовые клетки ткани (ICRP 2015). Вероятно, мишенями для этой системы являются стволовые клетки, поврежденные при облучении. Скорее всего, это конкурентное уничтожение клеток будет активнее всего происходить при мощностях дозы облучения от нескольких мГр в месяц до нескольких мГр в год (примерно 0,01 мГр/ч до 0,001 мГр/ч) при облучении с низкой линейной передачей энергии, т.к. в таких условиях число радиационных событий-попаданий всегда фактически единично, и стволовая клетка, попавшая под «удар», тоже единична, т.е. окружена здоровыми стволовыми клетками, не попавшими под «удар». Таким образом, это конкурентное уничтожение стволовых клеток, происходящее при облучении с мощностью дозы от нескольких мГр в месяц до нескольких мГр в год, может объяснить уменьшение угла наклона прямой линейного члена.

Таким образом, линейный член линейно-квадратичной зависимости доза–эффект уменьшается по мере снижения мощности дозы облучения, и механизм этого уменьшения включает в себя репарацию ДНК и возможное выборочное уничтожение абerrантных мишенных клеток посредством конкуренции стволовых клеток за место в «нише» для стволовых клеток тканей. Следовательно, DDREF, допускающий независимость линейного члена от мощности дозы облучения, является ошибочным концептом и не может соответствующим образом представить эффект мощности дозы облучения.

Эффекты облучения, возникающие на молекулярном и клеточном уровнях

Чтобы сформировать правильное мнение об экстраполяции рисков, возникающих вследствие облучения в малых дозах и низких мощностях доз, необходимы исследования эффектов ионизирующих излучений, возникающих на молекулярном и клеточном уровнях. С этой точки зрения особенно важно определить процессы, которые участвуют в развитии эффектов, возникающих вследствие облучения в малых дозах и при низких мощностях доз, а также то, как эти процессы реагируют на изменение дозы/мощности дозы облучения в рамках широких диапазонов доз. Из радиационно-индуцированных эффектов в

настоящее время раки и наследственные эффекты являются самыми важными, т.к. именно они учитываются при расчете ущерба, причиняемого облучением в малых дозах, согласно подходу, которым пользуется МКРЗ. Однако, если вследствие воздействия малых доз излучений обнаружен повышенный риск, может возникнуть необходимость учитывать и другие эффекты, такие как болезни системы кровообращения. Учитывая имеющуюся на сегодняшний день информацию (например, НКДАР ООН 2010, 2012), пристальное внимание уделяется генным мутациям и хромосомным абerrациям, формирующимся при повреждении ДНК, как главному механизму, с помощью которого облучение повышает риск заболеваемости раком и наследственными болезнями. Однако предполагается, что могут существовать модуляторы, способные изменять уровень риска заболевания, но пока о них известно немного.

Информация, имеющая отношение к экстраполяции риска, включает результаты исследований индукции и репарации двунитевых разрывов ДНК, генных мутаций, хромосомных абerrаций, а также порогов, при которых происходит активация клеточного цикла и апоптоза. На данном этапе предварительного анализа можно сделать вывод о том, что многочисленные наборы данных, полученные в экспериментах на клетках, скорее свидетельствуют в пользу применения DDREF для оценки рисков вследствие облучения в малых дозах. Значение DDREF не очень велико, результаты хромосомных исследований указывают на значение около 4.

Все больше появляется данных, указывающих, что при малых дозах облучения (до 20 мГр) и при низких мощностях доз (от 1 до 20 мГр/день) возникают такие же реакции на повреждение ДНК и происходят такие же мутационные процессы, что и при более высоких дозах и мощностях доз. Однако иногда появляются данные о том, что реакции на облучение на протяжении широкого диапазона не обязательно линейны. Например, в некоторых исследованиях были высказаны предположения о том, что образование кластеров белков в местах двунитевых разрывов ДНК при малых дозах облучения может быть супра-линейным (Beels и соавт. 2009, 2010; Neumaier и соавт. 2012). Более того, некоторые исследования указывают, что репарация двунитевых разрывов ДНК, отслеживаемая по кластерам скопления белков хроматина, происходит медленнее либо не завершается при воздействии малых доз излучений (Rothkamm и Loebrich 2003, Ojima и соавт. 2011, Grudzenski и соавт. 2010). Для активации определенных стадий клеточного цикла необходимо достичь относительно высоких порогов. Например, фаза G₂/M не активизируется при дозах излучений с низкой ЛПЭ ниже 200 мГр, и считается, что для активации необходимо формирование 10–20 двунитевых разрывов ДНК (Loebrich и Jeggo 2007). На молекулярном уровне боль-

шой интерес вызывают генная экспрессия при больших и малых дозах излучений и при высоких и низких мощностях доз, их общие черты и различия. Несмотря на то, что могут существовать различия генной экспрессии при облучении в больших и малых дозах и при высоких и низких мощностях доз (Ghnadhi и соавт. 2015), некоторые гены реагируют на воздействие при любых дозах и мощностях доз, в частности p53-зависимые гены (Manning и соавт. 2013, 2014; Ghandhi и соавт. 2015). Поэтому, что касается фаз клеточного цикла, о которых упоминалось выше, важно понять, как изменения генной экспрессии связаны с заболеванием, тем более что эти изменения обычно фиксируют в течение нескольких часов или, возможно, дней после облучения.

Это подводит к тому, что, возможно, является ключевым моментом, а именно, что между индукцией генных мутаций, хромосомными aberrациями, изменениями генной экспрессии и т.п. и появлением клинических признаков рака проходит много времени. Вероятно, на развитие заболевания, возникающего вследствие ранней индукции мутаций или иных изменений, происходящих на клеточном или молекулярном уровнях, оказывают влияние многие процессы. Лишь в очень редких ситуациях в экспериментах на животных возможно установить связь между процессами, происходящими сразу после облучения, и заболеванием, развившемся в отдаленном периоде после облучения (Verbiest и соавт. 2015).

Таким образом, можно сделать вывод, что основными задачами в радиобиологии по-прежнему является идентификация биологических механизмов, приводящих к развитию эффектов в отдаленном периоде после облучения, определение способности этих механизмов реагировать на дозу и мощность дозы облучения, а также выяснение того, какие процессы могут влиять на показатель и частоту прогрессирования нарушений до момента клинической манифестации заболевания. Все эти факторы имеют отношение к определению DDREF с точки зрения механизма развития эффекта. Ясно, что в настоящий момент можно разобраться лишь с отдельными фрагментами общей картины.

Увеличение риска смертности животных вследствие воздействия излучений с низкой ЛПЭ не линейно-квадратично

Ионизирующее излучение – это фактор риска, с которым можно встретиться повсеместно. В отчете комитета BEIR VII говорится об оценках абсолютного увеличения риска рака, приводящего к смерти, 3–12 % на зиверт облучения (NAS 2006). Комитет BEIR VII использовал данные когорты лица, выживших во время атомных бомбардировок, чтобы рассчитать DDREF, и данные по животным, чтобы определить зависимость между дозой облучения, мощностью дозы облучения

и риском. DDREF применяется для оценки рисков, возникающих при малых дозах облучения: считается, что дозы ниже 100 мЗв, соответствующие большинству современных ситуаций облучения, в 1,5 раза ниже тех, для которых определен риск на единицу дозы облучения лиц, выживших во время атомных бомбардировок (NAS 2006).

В ходе ряда недавно проведенных исследований была озвучена неопределенность в отношении значения DDREF. С одной стороны, Jacob и соавт. (2009) выполнили мета-анализ результатов эпидемиологических исследований и обнаружили, что увеличение риска рака на зиверт для лиц, подвергшихся продолжительному облучению, сравнимо с увеличением риска на зиверт для лиц, пострадавших во время атомных бомбардировок, которые подверглись острому облучению. Этот результат, хоть и содержит существенные неопределенности, означает, что риски, возникающие вследствие острого и пролонгированного облучения, равны, т.е. DDREF равен 1. К такому же выводу пришли и авторы работы Ozasa et al. (2012), которые опирались непосредственно на результаты исследования когорты лиц, пострадавших во время атомных бомбардировок. При облучении в малых дозах риск развития рака иногда равен риску, получаемому на основе линейного описания данных, или даже выше последнего. С другой стороны, Hoel (2015) заявляет, что оценка DDREF, предложенная комитетом BEIR VII, является слишком низкой, и что изменения, которые смело можно внести в расчеты BEIR VII, приведут к получению более высоких оценок DDREF, который приблизится к 2.

Одним из способов получить улучшенную оценку DDREF является увеличение объема набора данных, который был использован для расчетов, чего можно легко достичь путем расширения пула данных по животным. Комитет BEIR VII не использовал значительное число исследований с большим количеством животных. Благодаря усилиям Международных радиобиологических архивов (Geber и соавт. 1996), Европейских радиобиологических архивов (Tarjo и соавт. 2008) и Тканевым архивам Janus (Haley и соавт. 2011, Wang и соавт. 2010), многие из этих наборов данных готовы к использованию в анализе посредством Интернет-сети.

Группа Гейл Волощак вернулась к анализу BEIR VII, добавив данные 15 экспериментальных исследований на животных, которые не были включены в первоначальный анализ. В анализ включали дозы облучения от 0 до 1,5 Гр (как в анализе BEIR VII), мощности дозы от 4 до 0,001 Гр/мин, количество фракций составляло от 1 до 60 (большинство данных относилось к острому облучению), интервалы между фракциями составляли от 3 ч до 1 нед, а возраст на момент начала облучения – примерно от 4 (*in utero*) до 580 сут. Было обнаружено, что линейно-квадратичная модель,

которую использовал BEIR VII для оценки DDREF, не объясняет эти данные, поэтому был сделан вывод о том, что линейно-квадратичную модель следует модифицировать либо заменить на другую в целях повышения качества расчетов для целей радиологической защиты (Haley и соавт. 2015).

Линейно-квадратичная модель, которая использована в отчете комитета BEIR VII, допускает, что DDREF можно рассчитать на основании данных о двух видах облучения: острого облучения или сравнений острого и хронического облучений. При использовании линейно-квадратичной модели оба набора данных должны привести к одному и тому же значению DDREF. Haley и соавт. (2015) обнаружили, что это не так. Точнее, значение DDREF, полученное на основе кривой, построенной на основе эффектов острого облучения, было статистически значимо ниже, чем значение DDREF, полученное при прямом сравнении эффектов острого и хронического облучения. Это позволяет предположить, что для оценки риска облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы требуется другая модель. Когда используются данные по острому облучению, линейно-квадратичная модель BEIR VII и каждый из проверенных ее вариантов выдают низкое значение DDREF. Центральное значение колеблется от 0,9 до 1,3; причем ни одно из этих значений не было статистически значимо больше 1. Линейно-квадратичная модель BEIR VII допускает, что можно использовать облучение в больших дозах и с высокой мощностью дозы для экстраполяции на эффекты малых доз/низких мощностей доз облучений. Тем не менее, когда для экстраполяции на пролонгированное облучение были использованы данные по острому облучению, полученный DDREF был близок к 1 (Haley и соавт. 2015). Напротив, когда анализ был ограничен данными как по острому, так и по хроническому облучению, оценки DDREF были стабильно высокими. Все центральные значения стремились к бесконечности, что могло бы означать, что пролонгированное облучение не оказывает пагубных эффектов. Все значения были статистически значимо больше единицы, а также больше, чем значения, полученные в ходе соответствующих анализов данных по острому облучению.

То же самое противоречие очевидно и в исходном анализе BEIR VII. Данные по канцерогенезу у животных, а также данные по лицам, пострадавшим от атомных бомбардировок, включают только острое облучение, что в результате дает низкие оценки DDREF = 1,3 и 1,4. Однако на основе данных по смертности животных проведено сравнение острого и пролонгированного облучения, что дало самую большую оценку DDREF = 2,0. Хотя это различие не было статистически значимым, оно согласуется с результатами, описанными выше.

Описанное противоречие подрывает значение оценки DDREF BEIR VII и призывает поставить под вопрос любую оценку DDREF, основанную на линейно-квадратичной модели. Кумулятивная оценка 1,5 субъективно зависит от того, какой вес придается данным по острому облучению в противовес данным при сравнении эффектов острого и пролонгированного облучений. Анализируя более объемный набор данных, можно повысить точность оценки DDREF, полученную BEIR VII. Однако было обнаружено, что тип анализируемых данных вносит в оценку систематическую ошибку. В частности, кривые зависимости доза–эффект, построенные для острого облучения, не предполагают поправку на DDREF, тогда как при сравнении острого и пролонгированного облучений DDREF учитывается. Необходима иная модель зависимости доза–эффект, чтобы получить оценку, которая не содержит систематических ошибок вследствие влияния случайных факторов на анализируемые данные.

Можно сделать вывод о том, что анализируемые данные по животным представляют убедительное доказательство того, что пролонгированное облучение ассоциируется с более низким риском по сравнению с острым облучением. Ряд моделей позволяют предположить с 95 % статистической значимостью, что DDREF при длительном облучении имеет значение от 2 до бесконечности. Этот результат подтверждает анализ, проведенный Hoel, который предположил, что оценка DDREF BEIR VII слишком низка (Hoel 2015). Это также противоречит результатам Jacob с соавт. (2009), которые показали, что пролонгированное облучение представляет такую же опасность для здоровья работников, подвергшихся профессиональному облучению, что и острое облучение для лиц, пострадавших во время атомных бомбардировок. Однако в основе результатов, полученных Haley с соавт. (2015), лежит небольшое число исследований, в ходе которых напрямую сравнивались острое и пролонгированное облучение, причем в этой работе не рассматриваются отдельно различия среднего возраста на момент облучения животных, подвергшихся острому облучению, и тех животных, которые подвергались пролонгированному облучению, и в среднем были старше в момент воздействия.

Предлагается в будущем для оценок эффектов пролонгированного облучения использовать линейную, а не линейно-квадратичную модель, в которую будут включены и острое, и пролонгированное облучение и где будет учитываться средний возраст на момент облучения. Это связано не с тем, что истинная зависимость доза–эффект имеет обязательно линейный вид, но с тем, что невозможно с уверенностью определить истинный характер зависимости доза–эффект, а линейные описания позволяют получать простые модели, с помощью которых можно аппроксими-

ровать данные наблюдений. Оценка риска облучения в малых дозах намного сложнее, потому что такие риски сложно определить статистически. Наконец, для оценки относительных рисков пролонгированного облучения разумно было бы использовать столько данных, сколько возможно. Объем данных можно увеличить, если включить более широкий диапазон доз облучения (например, 0–3 Зв), а также результаты эпидемиологических исследований и экспериментальных исследований на животных как по смертности, так и по заболеваемости раком.

Биологические эффекты хронического облучения с малой мощностью дозы у мышей: исследования Института научных исследований окружающей среды (IES)

Хотя ежедневно люди подвергаются воздействию различных видов излучений в малых дозах, о том, какое влияние на здоровье оказывает такое облучение, известно немного. Одним из подходов на пути изучения эффектов облучения людей является анализ биологических эффектов облучения в малых дозах, наблюдаемых в ходе экспериментальных исследований. Основное внимание Института научных исследований окружающей среды (IES) направлено на хроническое облучение с малой мощностью дозы, аналогичное тому, которому подвергаются люди, работающие с источниками излучений, и космонавты.

Целью использования мышей в качестве экспериментальной модели является оценка любого эффекта, который мог бы быть вызван хроническим гамма-облучением с малой мощностью дозы. Были определены конкретные мощности дозы – 0,05 и 1 мГр/сут, облучение продолжалось в течение 400 сут, начинаясь с возраста 8 нед. Таким образом, суммарные накопленные дозы облучения составили 20 и 400 мГр, что сравнимо с пределом дозы облучения за год, установленным для лиц, работающих с источниками ионизирующих излучений, а также с дозой облучения, полученной космонавтами после пребывания в космосе в течение 1 года соответственно. Была также сформирована третья группа, животные которой облучались с мощностью дозы 20 мГр/сут (суммарная доза 8000 мГр), выступая в качестве положительного контроля. Каждый день на 2 ч хроническое облучение прерывалось (с 10.00 до 12.00), чтобы обследовать состояние здоровья каждой мыши, а также заменить подстилку, еду и воду. На данный момент изучены следующие биологические эффекты: продолжительность жизни (Tanaka и соавт. 2003), частота новообразований (Tanaka и соавт. 2007), антиопухолевый иммунитет (подкожное введение опухолевых клеток 15 мышам из каждой группы, подвергшимся хроническому облучению, с последующей оценкой роста опухолей) (Takai и соавт. 2009), изменение массы тела (Tanaka и соавт. 2007), хромосомные aberrации (Tanaka и соавт. 2009), уровни не-

которых ферментов (Nakajima и соавт. 2008) и трансгенерационные эффекты. Важно отметить, что в 90 % случаев причиной смерти был рак, поэтому сложно сказать, влияет ли радиация на заболеваемость раком, приводящим к смерти. Было проведено несколько экспериментов, в ходе которых через каждые 100 дней после начала хронического облучения с мощностью дозы 20 мГр/сут умерщвлялось по 60 животных. В группах облученных животных опухоли в некоторых тканях развивались раньше. Некоторые другие опухоли появлялись в одном и том же возрасте, но их частота была выше.

Все перечисленные выше эффекты статистически значимо изменялись при облучении в дозе 8000 мГр, за исключением новообразований у потомков облученных особей. У животных, подвергшихся облучению в дозе 400 мГр, наблюдались небольшие, но статистически значимые изменения таких показателей, как продолжительность жизни, частота хромосомных aberrаций, уровни мРНК и некоторых белков. Все наблюдавшиеся эффекты были статистически значимы (95 % уровень значимости). При облучении в дозе 20 мГр не выявлено статистически значимых эффектов ни по одному из исследованных показателей, кроме уровней мРНК. Биологическая важность изменения уровней мРНК неясна, однако, вероятно, со временем это изменение исчезает.

В заключение можно сказать, что результаты исследования позволяют предположить, что у космонавтов, которые находятся в космосе дольше года и подвергаются облучению в дозе более 400 мЗв, могут развиваться радиационно-индуцированные эффекты. Хромосомные aberrации (транслокации), индуцированные облучением клеток селезенки с малой мощностью дозы, продемонстрировали, что эффективность индукции ниже, чем прогнозируется зависимостью доза–эффект для острого облучения, основанного на линейно-квадратичной модели.

Повреждение ДНК клеток тканей и реакция тканей органов у мышей, подвергшихся воздействию γ -излучения в малой дозе и с низкой мощностью дозы

Влияние радиации на живые клетки приводит к различным повреждениям ДНК, среди которых наибольшей летальностью и канцерогенным свойством обладают двунитевые разрывы ДНК. Их индукция и репарация вследствие облучения в больших дозах и при высоких мощностях доз хорошо изучены. Однако до сих пор имеется мало информации об эффектах малых доз и низких мощностей доз излучений. Поэтому с использованием *in vivo* модели животных был изучен уровень двунитевых разрывов ДНК, образовавшихся в различных тканях и органах вследствие гамма-облучения в разных дозах и при разных мощностях доз.

Мыши линии В6С3F1 подвергались внешнему воздействию γ -излучения радиоактивного цезия-137 при низкой мощности дозы (0,05–20 мГр/сут), при средней мощности дозы (400 мГр/сут) и высокой мощности дозы (850 мГр/сут). После облучения на протяжении нескольких дней мышей умерщвляли, извлекали отдельные органы и ткани и получали их срезы. Производили косвенный подсчет двунитевых разрывов ДНК методом иммунной флуоресценции с использованием антител к анти-p53-связывающему белку 1 (53BP1), а также с использованием антитела анти-Ki-67 определяли пролиферирующие клетки. Следует отметить, что по 53BP1 оценивалась реакция на повреждение ДНК, но не репарация двунитевых разрывов. Например, в дифференцированных тканях очень редко можно обнаружить участки, содержащие 53BP1, хотя облучение индуцирует двунитевые разрывы ДНК. Поэтому всегда нужно быть осторожными, когда в качестве суррогатного маркера двунитевых разрывов ДНК используются те или иные участки флуоресценции. Кроме того, в этом эксперименте были использованы мыши в возрасте 8 нед, но у мышей, чей возраст был 1 нед, распределение участков, содержащих 53BP1, было совсем другим. Например, большинство клеток печени мышей в возрасте 8 нед не проявили никакой реакции. Напротив, у однопольных мышей участки флуоресценции наблюдались не только для глиссоновых капсул, но также для гепатоцитов. Таким образом, реакция в виде репарации повреждения зависит от возраста, что необходимо учитывать, когда речь идет о реакции на повреждения ДНК стволовых клеток тканей.

Участки, содержащие 53BP1, были обнаружены в эпителиальных клетках всех тканей и органов, но не в каждой их части. Например, участки, содержащие 53BP1, обнаруживались в реснитчатых столбчатых клетках в районе бронхиол, но редко обнаруживались в районе альвеол. У необлученных мышей спонтанная частота образования участков, содержащих 53BP1, была довольно низкой, а облучение с высокой мощностью дозы (суммарно 4 Гр) статистически значимо увеличивало число двунитевых разрывов ДНК. Остаточные участки флуоресценции можно было обнаружить даже спустя 10 сут после облучения с высокой мощностью дозы, тогда как уровень участков, содержащих 53BP1, индуцированных облучением со средней мощностью дозы на протяжении 10 сут (суммарная доза 4 Гр), к седьмому дню после окончания облучения снижался до уровня, наблюдаемого в контроле. Следует отметить, что повреждения ДНК накапливались в тканях/органах при облучении со средней мощностью дозы, но не с низкой мощностью дозы. В исследовании показано, что скопление повреждений ДНК можно не выявить, если уровень двунитевых разрывов не превышает способность ткани к репарации. Весьма любопытен тот факт, что частота

Ki-67 в бронхиолах была статистически значимо выше через 3 дня после облучения с высокой мощностью дозы терминальных отделов бронхиол, где содержатся стволовые клетки легких. Можно сделать вывод, что такие реакции тканей, зависящие от дозы и мощности дозы облучения, следует учитывать во время оценки риска рака вследствие облучения в малых дозах и с низкой мощностью доз.

Обновление популяции стволовых клеток кишечника

Влияние мощности дозы облучения на развитие радиационно-индуцированного рака является одним из наиболее важных вопросов оценки рисков для целей радиологической защиты. Действующий концепт радиологической защиты основан на линейной беспороговой модели, которая предполагает, что риск увеличивается в соответствии с суммарной дозой облучения, но не зависит от мощности дозы облучения (например, Nair и соавт. 2009). Но это утверждение пока вызывает противоречия и требует подтверждения биологическими механизмами. Изучаются тканевые стволовые клетки, в которых начинает развиваться рак, поэтому понимание того, как ведут себя стволовые клетки тканей после облучения, может способствовать пониманию механизмов радиационного канцерогенеза.

В общем в ткани поддерживается постоянное количество стволовых клеток, которые составляют пул стволовых клеток. Если накопленная доза облучения существенно превышает дозу в 1 мГр фотонов при облучении с высокой мощностью дозы, то будет поврежден весь пул стволовых клеток ткани одновременно. Более того, в этом случае посредством радиационно-индуцированной клеточной смерти или старения и истощения вследствие индукции повреждения ДНК произойдет утрата стволовых клеток. Следовательно, пул стволовых клеток может быть пополнен только посредством пролиферации поврежденных радиостойчивых стволовых клеток с длительным клеточным циклом. Такое пополнение можно было бы наблюдать как усиленное обновление делящихся стволовых клеток, но это также может приводить к накоплению радиационных повреждений в пуле стволовых клеток.

Когда мощность дозы облучения достаточно низка, поврежденным окажется лишь ограниченное количество стволовых клеток пула. Недавно была опубликована информация о клеточной конкуренции между здоровыми и опухолевыми клетками (Kajita и Fujita 2015). Если в случае облучения с низкой мощностью дозы существует конкуренция между радиационно-поврежденными и окружающими их здоровыми клетками, поврежденные клетки могли бы быть удалены из пула. Если существует система поддержания уровня геномной целостности ткани, это могло бы

объяснить результаты эпидемиологических исследований лиц, подвергшихся облучению с малой мощностью дозы (например, Nair и соавт. 2009). Эта гипотеза была проверена с помощью простой стохастической численной модели, имитирующей механизмы восстановления делящихся стволовых клеток, в результате чего обнаружено, что даже при слабой конкуренции накопление повреждений подавляется, если мощность дозы ниже, чем скорость обновления делящихся стволовых клеток.

Чтобы оценить скорость обновления стволовых клеток, а также их реакции на облучение, условные методы наблюдения утраты стволовых клеток посредством, например, апоптоза, позволяют оценить биологический феномен лишь в определенный момент времени. Однако, используя эти методы, невозможно на должном уровне оценить долгосрочные кумулятивные эффекты облучения, которые характеризуют облучение с малой мощностью дозы. В качестве альтернативного метода была использована система отслеживания клеточных линий, с помощью которой можно проследить за необходимыми клетками тканей. Для данного исследования использовались мыши линий Lgr5-EGFP-IRES-Cre^{ERT2} x ROSA26-LSL-LacZ, у которых в EGFP-экспрессирующих Lgr5⁺ стволовых клетках кишечника экспрессируется Cre^{ERT2}. В этой смоделированной системе введение тамоксифена приводит к транслокации Cre^{ERT2}-составных белков в ядра, и экспрессия гена LacZ может индуцироваться рекомбинацией Cre/loxP. Как только начинает экспрессироваться LacZ, стволовые клетки Lgr5⁺ и их дочерные клетки непрерывно экспрессируют бета-галактозидазу, что позволяет увидеть эти клетки в криптих. Утрата меченых крипт может свидетельствовать о замещении делящихся стволовых клеток путем пополнения за счет стволовых клеток с медленным циклом деления. Было обнаружено, что стволовые клетки Lgr5⁺ кишечника очень радиочувствительны и что пул стволовых клеток был пополнен за счет немеченых, вероятно, медленно делящихся стволовых клеток даже после облучения в малой дозе (1 Гр) (Otsuka и соавт. 2013). Однако у мышей, подвергшихся гамма-облучению с низкой мощностью (3 мГр/ч) в суммарной дозе 1 Гр, не было обнаружено статистически значимого ускоренного пополнения пула стволовых клеток (Otsuka и Iwasaki 2015).

Когда использовалась мощность дозы облучения менее 30 мГр/ч, обнаружены явные эффекты мощности дозы облучения, тренды которых позволяют предположить, что может существовать лимит мощности дозы, при котором происходит индукция клеточного пополнения, что имеет отношение к развитию рака. В соответствии с этим «лимитом мощности дозы» для сохранения геномной целостности были бы важны удаление поврежденных стволовых клеток в ходе конкуренции стволовых клеток, а также индукция

репарации ДНК и апоптоза. Однако концепт конкуренции стволовых клеток еще требует подтверждения. Например, следует изучить, является ли облучение причиной индукции конкуренции и может ли она вызываться даже отдельным треком γ -излучения. Представленные данные позволяют предположить, что диапазон низких мощностей доз можно разбить, по крайней мере, на два, которые будут иметь различную значимость в плане накопления в тканях радиационных повреждений.

Риск рака при облучении в малых дозах или с низкой мощностью доз согласно эпидемиологическим исследованиям

Величина риска вследствие облучения в малых дозах в настоящее время является главным вопросом в проблеме оценки радиогенных рисков эффектов при облучении вследствие радиоактивных выбросов во время аварии на АЭС «Фукусима», при облучении во время компьютерной томографии и при профессиональном облучении. Агентства по радиологической защите задаются вопросом, насколько стоит применять DDREF к коэффициентам риска, полученным для лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, для оценки риска, возникающего вследствие воздействия редкоизионизирующего излучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы. Считается, что DDREF представляет собой два связанных между собой коэффициента: LDEF для разового острого облучения и DREF для многократных малых фракций излучения либо для излучения с малой мощностью дозы.

LDEF можно изучить, используя данные когорты LSS (лица, пострадавшие от атомных бомбардировок), установив, есть ли свидетельство смещения кверху кривой, описывающей функцию доза–эффект, что позволило бы предположить, что эффект при воздействии излучений в малых дозах является более щадящим. Данные когорты LSS всегда демонстрировали только линейный эффект. Однако в последнем отчете о смертности в когорте LSS (Ozasa и соавт. 2012) показано смещение кривой, описывающей данные по смертности от солидных раков, на отрезке 0–2 Гр, хотя неясно, насколько такой изгиб кривой обязан «меньшему» эффекту малой дозы облучения, демонстрирующему LDEF. Нужно отметить, что в настоящее время совершенствуется дозиметрия лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, которая учитывает точность географического местоположения человека и экранирующие характеристики рельефа местности, что могло как-то повлиять на форму кривой, описывающей зависимость доза–эффект. Выбор контрольной популяции – это другой важный параметр, который может влиять на изгиб кривой, построенной на основе данных когорты LSS. В общем, согласно анализам, проведенным Фондом исследования радиационных эффектов (RERF), все те, кто находились в городе на

расстоянии более 10 км от эпицентра взрыва, были включены в базовую модель вместе с группой лиц, которые находились вне города. Небольшие различия в частоте рака между этими подгруппами были выявлены ранее (Cologne и Preston 2001; Preston и соавт. 2007), а в последних статьях эти подгруппы были объединены (Preston и соавт. 2007; Ozasa и соавт. 2012).

В последние годы в ходе ряда эпидемиологических исследований были получены оценки риска рака в когортах лиц, подвергшихся облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы, которые потенциально можно использовать для получения оценки DREF. Из литературных источников выполнена компиляция доступных данных о смертности от всех солидных раков и от раков отдельных локализаций, таких как молочная железа, легкие, кишечник, желудок и печень, вследствие облучения в малых дозах и при низкой мощности дозы. LDEF изучался путем сравнения количественных оценок риска, полученных в ходе исследования когорт, подвергшихся облучению в малых дозах и при низкой мощности дозы, с оценками риска, полученными для когорты LSS.

Так как облучение всего тела потенциально может влиять на все органы, анализ всех солидных раков дает полезную информацию и позволяет оценить риск с большей статистической мощностью и точностью, чем анализы, выполненные для отдельных органов. Во время изучения доступных данных была предпринята попытка минимизировать повторения данных настолько, насколько это было возможно. Что касается смертности от солидных раков, на данный момент опубликованы результаты 24 независимых исследований когорт, члены которых подверглись облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы, и в которых были представлены оценки риска на основе зависимости доза–эффект. Вместе они включают 940 тыс. человек и 15,7 млн человеко-лет наблюдения при коллективной дозе облучения 35,6 тыс. человеко-зиверт и более 25 тыс. случаев смерти от солидных раков. Во всех исследованиях, кроме четырех, средние дозы облучения были менее 50 мЗв, и в большинстве исследований изучены работники, подвергшиеся профессиональному облучению, за исключением двух исследований когорт населения, подвергшихся хроническому облучению (когорты реки Течи на Южном Урале, Россия, и население провинции Янцзян, Китай). Это было облучение с низкой ЛПЭ, за исключением четырех случаев, когда имело место сочетанное внешнее гамма- и существенное внутреннее облучение с высокой ЛПЭ (работники предприятий атомной промышленности ПО «Маяк», Россия, и Роки Флэтс, США, а также работники предприятий по переработке урана из Порт Хоуп, Канада, и из Германии), что потребовало от авторов статистически вычесть вклад внутреннего облучения в оценку риска.

Если проанализировать 19 из 24 исследований когорт лиц, подвергшихся облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы, в которых было, как минимум, 100 смертей от солидных раков, можно заметить, что в 13 из 19 исследований коэффициенты риска были положительными, хотя лишь пять из них были статистически значимыми в положительном направлении, что неудивительно, учитывая, что при исследовании риска облучения в зависимости от малых доз и низкой мощности дозы, индивидуальные данные обычно обладают низкой статистической мощностью. Планируется проведение мета-анализа риска солидных раков и сравнение полученных оценок с оценками риска, найденными для когорты LSS и для отдельных ее подгрупп, которые можно сопоставить по полу, возрасту на момент облучения и возрасту на момент регистрации эффекта.

Хотя анализ риска солидных раков вследствие облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы дает очень широкую оценку DDREF, она может представлять собой противоречивые DDREF для различных типов рака. Радиогенные эффекты для различных типов рака могут по-разному модифицироваться в соответствии с различиями биологии опухолей, относящимися к генетическим механизмам развития, влиянию эпигенетических изменений, а также тканевым и метаболическим дополнительным факторам. Различные факторы окружающей среды или образа жизни могут оказать влияние на развитие определенных типов рака (курение может влиять на радиогенный риск рака легкого, но не на риск рака молочной железы). Остается открытым вопрос о том, могут ли такие факторы по-разному влиять на риски развития различных типов рака, возникающих при облучении в малых дозах или с низкой мощностью дозы. Чтобы получить общую картину риска, возникающего вследствие облучения в малых дозах, был выполнен обзор исследований раков молочной железы, легкого, кишечника, желудка и печени, после облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы. Запланировано проведение мета-анализов, но на данный момент доступно лишь описание отдельных исследований.

Было идентифицировано 7 исследований рака молочной железы, в которых было зарегистрировано 70 и более случаев. В основном это были исследования заболеваемости, – ввиду относительно низкой смертности от рака молочной железы, хотя также было включено и два исследования смертности. В четырех исследованиях изучалось фракционированное медицинское облучение либо медицинское облучение с низкой мощностью дозы (рентгенография при сколиозе, рентгеноскопия при пневмоторакальной терапии туберкулеза легкого, использование радия в терапии гемангиом). Коэффициенты риска были положительными в пяти из шести исследований, в четырех случаях они были статистически значимыми.

При интерпретации результатов учитывалось то, что в исследованиях риска в зависимости от медицинского облучения дозы облучения были достаточно высоки, хотя и разделены на множество фракций в течение длительного времени в случае исследования когорты лиц, подвергшихся облучению по поводу сколиоза, и двух когорт больных туберкулезом, проходивших рентгеноскопию.

Из 12 исследований смертности от рака легкого, в которых было 100 и больше случаев, в 11 изучали работников, подвергшихся профессиональному облучению. В 6 из них коэффициенты риска были положительными, три – статистически значимо положительными и два – статистически значимо отрицательными. Это не представляет доказательства существования зависимости в исследованиях когорт, подвергшихся облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы, хотя возможно, что различия истории курения в различных диапазонах доз облучения могли оказаться мешающим фактором, искажающим оценки риска.

Только в 4 исследованиях рака желудка в когортах лиц, подвергшихся облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы, было зафиксировано, по меньшей мере, 100 смертей, еще в трех было 70–100 смертей. В пяти из них изучались работники, подвергшиеся профессиональному облучению, а в двух – население, подвергшееся облучению (когорты реки Течи на Южном Урале, Россия, и население провинции Янцзянь, Китай). В шести из семи исследований были положительные коэффициенты риска, но ни один из них не был статистически значимым. Небольшое число исследований когорт лиц, подвергшихся облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы, в которых было зарегистрировано 50 и более смертей от рака кишечника (4 положительных и 4 отрицательных коэффициента риска) или печени (4 и 2 соответственно) не позволили получить доказательства существования радиогенных эффектов.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что предварительная оценка результатов эпидемиологических исследований позволяет предположить, что существует положительный эффект для совокупности солидных раков при облучении в малых дозах и с низкой мощностью дозы, а также то, что может существовать риск рака молочной железы и желудка. Однако результаты исследования риска рака легкого, кишечника и печени при облучении в малых дозах и с низкой мощностью дозы, неоднозначны из-за своей немногочисленности и возможных мешающих факторов.

Результаты эпидемиологических исследований когорт реки Течи и работников ПО «Маяк»

Одной из основных задач радиационных исследований является оценка эффектов облучения.

Результатами эпидемиологических исследований различных когорт лиц, подвергшихся облучению (во время радиационных аварий, профессиональное, техногенное или медицинское облучение), являются оценки радиогенных рисков заболеваемости и смертности от рака и неопухолевых эффектов.

Эпидемиологические исследования когорты работников ПО «Маяк», первого в России предприятия атомной промышленности, и жителей, проживающих вдоль реки Течи, подвергшихся облучению вследствие сбросов радиоактивных отходов ПО «Маяк» в реку, являются очень важным источником информации о том, как доза и мощность дозы облучения влияют на здоровье. Обе когорты характеризуются рядом ключевых преимуществ, которыми являются большая численность когорт, длительный период наблюдения, индивидуальные оценки доз внешнего и внутреннего облучения, неоднородность по полу, возрасту и этнической принадлежности, а также известные жизненный статус и причины смерти. Кроме того, для членов когорты работников ПО «Маяк» доступна полная информация как по смертности, так и по заболеваемости, а также для большинства членов когорты работников ПО «Маяк» (примерно 93 %) доступна информация по исходному состоянию здоровья и нерadiационным факторам, таким как курение, употребление алкоголя, индекс массы тела, гипертония и другие. Анализ риска заболеваемости и смертности в обеих когортах имеет достаточную статистическую мощность.

Для членов обеих когорт были предприняты попытки получить максимально надежную информацию о дозах облучения. В частности, члены когорты реки Течи подвергались как воздействию внешнего γ -излучения, источником которого были донные отложения и пойменные почвы, так и внутреннему облучению от попавших в организм с питьевой водой и молоком радионуклидами, преимущественно, стронция (^{89}Sr и ^{90}Sr) и цезия (^{137}Cs). Для проведения эпидемиологических исследований когорты реки Теча была разработана дозиметрическая система TRDS (Degteva и соавт. 2000, 2006, 2009, Shagina и соавт. 2012a, 2012b). В TRDS используется большое количество результатов измерений вариантов долгоживущих радионуклидов в организме человека и в объектах окружающей среды, а также измерений уровней внешнего облучения в местностях, где проживали члены когорты реки Течи.

Жители деревень, расположенных в верхней части реки Течи недалеко от места сброса радиоактивных отходов, подвергались преимущественно внешнему облучению. Максимальный уровень внешнего облучения пришелся на 1951 г. и затем постепенно снижался. Дозы внешнего облучения также заметно снижались по мере увеличения расстояния от места сбросов вдоль русла реки Течи. Главным сценарием внутрен-

него облучения членов когорты реки Течи было поступление радионуклидов путем употребления в пищу речной воды и коровьего молока. Уровень поглощения радионуклидов также снижался по мере отдаления от места сбросов и зависел от доступности в прибрежных деревнях источников питьевой воды помимо радиоактивно загрязненной реки (например, колодцев) (Tolstykh и соавт. 2006, 2011).

Поглощенные дозы облучения рассчитывались на основе многочисленных измерений поверхностной бета-активности зубов и измерений радиоактивности всего организма, проводившихся у членов когорты. Стронций (^{89}Sr и ^{90}Sr) в организме распределялся неравномерно, и наибольшие поглощенные дозы регистрировались в органах его депонирования (красный костный мозг, костные поверхности и толстая кишка). Уровни внутреннего облучения других тканей, в основном, от инкорпорированного цезия (^{137}Cs) и внешнего облучения были ниже и распределялись относительно однородно. Основной вклад в дозу облучения красного костного мозга вносил цезий, доля которого по оценкам составляла от 50 до 90 % и зависела от удаленности от места радиоактивных сбросов в реку Течу. Вклад цезия в дозу облучения мягких тканей был значительно ниже и составлял 15–20 % (Degteva и соавт. 2012).

Что касается когорты работников ПО «Маяк», в отличие от когорты жителей реки Течи, индивидуальные оценки доз от внешнего воздействия γ -излучения, измеренные с помощью индивидуальных плеченных дозиметров, доступны для всех работников (Vasilenko и соавт. 2007). Поглощенные дозы от внутреннего воздействия альфа-излучения в отдельных органах рассчитывались на основе индивидуальных измерений альфа-активности плутония в моче (Khokhryakov и соавт. 2013).

Результаты эпидемиологических исследований этих двух когорт, проводившиеся в последние годы, являются доказательством существования повышенного риска рака и неопухолевых эффектов при пролонгированном внешнем и внутреннем облучении с низкой мощностью дозы. В когорте реки Течи обнаружена статистически значимая линейная зависимость смертности от лейкоза, исключая хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), от поглощенной дозы внешнего гамма-излучения в красном костном мозге, ERR на единицу дозы облучения (100 мГр) составил 0,22 (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,08, 0,54). При использовании модели, в которой допускалось, что ERR изменяется в зависимости от достигнутого возраста, ERR увеличивался пропорционально возрасту до 0,45 (95 % ДИ: –1,1, 3,0), но этот эффект был статистически незначимым ($p > 0,5$). Доказательств того, что риск для каждой из четырех групп, сформированных в зависимости от возраста на момент облучения (0–19,

20–29, 30–39, 40 лет и старше), является неоднородным, получено не было (Krestinina и соавт. 2013).

Нелинейная зависимость доза–эффект была показана для лейкозов, исключая ХЛЛ, в когорте ПО «Маяк» в зависимости от внешнего воздействия γ -излучения, при этом были учтены экспоненциальные модификаторы эффекта – время, прошедшее с момента облучения, и возраст на момент облучения. Согласно данной модели, ERR/Гр составил 0,54 (90 % ДИ: 0,18, 1,30) для возраста в момент облучения 25 лет через 25 лет после облучения (Kuznetsova и соавт. 2015).

Что касается солидных раков, в когорте реки Течи наблюдалась статистически значимая линейная зависимость смертности от солидных раков от поглощенной дозы излучения в желудке. ERR/Гр = 0,61 (95 % ДИ: 0,04, 1,27, $p < 0,03$). Выдвигались предположения о том, что ERR/Гр увеличивался с увеличением возраста на момент начала облучения ($p = 0,05$) или с увеличением достигнутого возраста ($p = 0,10$). Когда в качестве модификатора эффекта использовался возраст на момент начала облучения, ERR/Гр увеличивался в 2,2 раза (95 % ДИ: 1,0, 8,0) при увеличении возраста на 10 лет. Когда в качестве модификатора использовался достигнутый возраст, увеличение ERR/Гр происходило пропорционально возрасту до 5,1 (95 % ДИ: –0,7, 16,9). То, как достигнутый возраст влиял на ERR/Гр, зависело от того, как достигнутый возраст и различия между районами учитывались в исходной модели (Schonfeld и соавт. 2013).

Наиболее частыми злокачественными новообразованиями в когортах являлись рак желудка, легкого и молочной железы. В последние десятилетия увеличился рост рака молочной железы. Однако из-за того, что число случаев относительно мало, для когорты реки Течи была получена лишь предварительная оценка ERR рака молочной железы на единицу дозы. Кроме того, следует отметить, что на развитие рака молочной железы могут влиять многочисленные нерадиационные факторы, такие, например, как достигнутый возраст, количество родов, исходы беременностей и др. (Ostroumova и соавт. 2008). По сравнению с раком желудка доля опухолей кишечника статистически значимо меньше. Анализ риска, выполняемый для отдельной локализации рака, включая рак кишечника, имеет очень низкую статистическую мощность из-за небольшого числа случаев.

В когорте работников ПО «Маяк» также наблюдалась статистически значимая линейная зависимость смертности от солидных раков (исключая рак легкого, печени и костей, развивающиеся вследствие внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония) от поглощенной дозы внешнего воздействия γ -излучения на кишечник при внесении поправки на дозу внутреннего воздействия от альфа-излучения; ERR/Гр = 0,12 (95 % ДИ: 0,03, 0,21, $p < 0,01$).

Статистически значимой модификации эффекта в зависимости от пола или достигнутого возраста не выявлено. Исключение поправки на дозу внутреннего воздействия альфа-излучения приводило к увеличению оценки риска, $ERR/Gr = 0,16$ (95 % ДИ: 0,07, 0,26, $p < 0,001$) (Sokolnikov и соавт. 2015).

Таким образом, эпидемиологические исследования когорт работников ПО «Маяк» и жителей реки Течи являются очень важными источниками информации о влиянии облучения на здоровье человека и могут быть полезными для количественного определения DDREF, когда используются результаты эпидемиологических исследований для сравнения эффектов острого и хронического облучения.

Эпидемиологические исследования населения, проживающего в областях с высоким радиационным фоном

Береговая полоса административного образования Карунагаппалли штата Керала в Индии известна своими торий-содержащими монацитовыми песками, являющимися источником природного радиоактивного фона высокой интенсивности (Nosoda и соавт. 2015). В отдельных местностях побережья мощность дозы излучения в окружающей среде достигает 70 мГр в год. Для оценки эффектов природного излучения высокой интенсивности на здоровье людей в 1990-х гг. была сформирована когорта, включившая всех жителей административного образования Карунагаппалли (Nair и соавт. 2009). Заболеваемость раком анализировали при использовании данных, собранных в ходе наблюдения этой когорты. Суммарные дозы облучения были рассчитаны для каждого человека с применением периода лагирования 10 лет по дозам снаружи и внутри домов, в которых проживали люди, а также учитывая факторы, имеющие отношение к тому, в течение какого времени человек находится в помещении, специфичные для определенного пола и возраста. Идентификация впервые диагностированных случаев рака осуществлялась с помощью регистра рака Карунагаппалли, который был учрежден в 1990 г. Данные о заболеваемости раком, полученные с помощью этого регионального регистра рака, включены в опубликованный Международным агентством исследования рака (IARC) отчет (Nair и соавт. 1997, 2002, Jayalekshmi и Rajan 2007). К 2005 г. в ходе наблюдения 69958 жителей области на протяжении в среднем 10,5 лет (736586 человеко-лет наблюдения) было идентифицировано 1379 случаев рака, включая 30 случаев лейкоза. Анализ данных этой когорты, выполненный с использованием регрессии Пуассона и применением стратификации по полу, достигнутому возрасту, интервалам периода наблюдения, социально-демографическим факторам и статусу курения, не выявил избыточного риска рака, возникающего вследствие воздействия γ -излучения от природного фона. При

использовании линейной зависимости доза–эффект был получен ERR/Gr для онкологической заболеваемости, исключая лейкоз, равный $-0,13$ (95 % ДИ: $-0,58, 0,46$). Анализ отдельных локализаций солидного рака не выявил статистически значимой зависимости от суммарной дозы облучения. Недавно были завершены кросс-секционные исследования заболеваемости узловым зобом, атеросклерозом и катарактой.

Округ Янцзянь в провинции Гуандун КНР известен тем, что в этом месте мелкие частицы монацита переносятся дождевыми водами с гор, накапливаясь в бассейне и дельте реки, в результате чего почвы здесь содержат радионуклиды (^{232}Th и ^{238}U), являясь источником фонового излучения высокой интенсивности. Большинство жителей округа Янцзянь живут там на протяжении шести и более поколений (Научно-исследовательская группа областей фонового излучения высокой интенсивности, Китай, 1980). Мощности дозы фонового излучения в окружающей среде в «радиоактивных» и «контрольных» областях составляют 2,10 и 0,77 мГр/год, соответственно. Индивидуальные дозы внутреннего облучения не рассчитывались, но дозы на легкое, полученные вследствие вдыхания продуктов распада радона и торона, по оценкам были больше, чем дозы внешнего облучения (Kudo и соавт. 2015).

Было обнаружено, что вклад продуктов распада радона и торона в поглощенную дозу облучения в легком является статистически значимым для населения этих областей с высоким уровнем фонового излучения. Однако в исследованиях когорт населения округа Янцзянь и провинции Карунагаппалли не обнаружен повышенный риск рака легкого при сравнении с жителями контрольных областей. Таким образом, исследования населения, проживающего на территории с повышенным радиоактивным природным фоном высокой интенсивности, не представили доказательств того, что радон, продукты его распада, а также продукты распада торона способствуют повышению риска рака легкого. Следует отметить, что газообразный торон не имеет отношения к риску рака легкого из-за того, что имеет короткий период полураспада.

В ходе совместного китайско-американского исследования, проведенного в конце 1980-х гг., было обнаружено, что частота стабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови лиц, проживающих в областях с природным радиоактивным фоном высокой интенсивности, составляет 0,29 (на 100 метафаз) по сравнению с 0,18 у лиц контрольной группы, но статистических значимых различий не установлено. С другой стороны, частота нестабильных хромосомных aberrаций у лиц, проживающих в областях с высокой природной радиоактивностью и в контрольных областях, составляла 0,16 и 0,06 соответственно, а избыток aberrаций для областей с радиоактивным природным фоном высокой интенсивности

был статистически значимым ($p = 0,04$) (Wang и соавт. 1990). В ходе проведенных относительно недавно цитогенетических исследований у жителей провинции Янцзянь было показано, что частота нестабильных хромосомных aberrаций статистически значимо зависела от суммарной дозы природного фонового излучения, но это не распространялось на стабильные aberrации (Hayata и соавт. 2004). Основной целью совместного китайско-американского исследования было изучение уровня заболеваемости узловым зобом. В результате исследования не выявлено избыточной заболеваемости узловым зобом у жителей районов с природным радиоактивным фоном высокой интенсивности (Wang и соавт. 1990).

Были изучены показатели смертности от рака и неопухолевых заболеваний в когорте жителей провинции Янцзянь, включавшей 31604 человек в возрасте от 30 до 74 лет, наблюдавшихся с 1979 по 1998 гг. (Тао и соавт. 2012). В течение 736 942 человеко-лет наблюдения зарегистрированы 6005 случаев смерти, 956 из которых наступили от рака (14 – от лейкоза). Средние суммарные дозы облучения, которым подверглись жители областей с природным облучением и контрольных областей, составили 84,8 и 21,6 мГр соответственно. Было установлено, что ERR/Гр для онкологической заболеваемости, исключая лейкоз, составляет $-1,01$ (95 % ДИ: $-2,53, 0,95$). В результате анализов отдельных локализаций рака было получено, что смертность от рака печени подчиняется обратной зависимости от суммарной дозы облучения ($p = 0,002$). Но т.к. наблюдалась тенденция увеличения смертности от неопухолевых заболеваний печени по мере увеличения суммарной дозы облучения ($p = 0,061$), возникло подозрение, что могла иметь место ошибочная диагностика цирроза печени вместо рака печени. Когда из анализа совокупности раковых заболеваний были исключены рак печени и лейкозы, ERR/Гр составил $0,19$ (95 % ДИ: $-1,87, 3,04$).

Результаты исследования лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, позволяют считать, что зависимость доза–эффект для риска солидных раков от дозы облучения является линейной. Однако по-прежнему непонятно, ниже ли ERR на единицу дозы при хроническом облучении по сравнению с острым облучением. Можно сделать вывод, что исследование когорты жителей Карунагаппалли дает хорошую возможность ответить на этот вопрос, в то время как статистической мощности исследования когорты жителей Янцзянь оказывается недостаточно, чтобы выполнить подобное сравнение рисков рака.

Однако следует отметить, что сравнение радиогенного риска рака, полученного для лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, с рисками, полученными в ходе исследований хронического облучения, неэффективно. Например, в исследовании заболеваемости раком в когорте LSS (Preston и соавт. 2007) был

получен ERR/Гр для солидных раков, равный $0,47$ при облучении в возрасте 30 лет и достигнутом возрасте 70 лет. В основе этой оценки лежит предположение, что соотношение по полу в когорте составляет 1:1. Соответствующий риск ERR/Гр для мужчин составил $0,35$. Если с поправкой на пол (а точнее, со стандартизацией по полу) все понятно, то намного сложнее обстоят дела с возрастом на момент облучения и достигнутым возрастом. В когорте LSS ERR на Гр уменьшается примерно на 17 % каждые дополнительные десять лет возраста на момент облучения (90 % ДИ: 7 %, 25 %), и ERR/Гр уменьшается пропорционально достигнутому возрасту в степени 1,65 (90 % ДИ: 2,1, 1,2).

Эти коэффициенты модификации не зависят друг от друга. В случае областей с природным радиоактивным фоном высокой интенсивности возраст на момент начала облучения равен нулю. Однако, т.к. облучение происходит в течение длительного периода времени, не очень правильно использовать возраст на момент начала облучения. Поэтому желательно, когда применяется модель риска, полученная на основе данных по когорте LSS, использовать более сложные расчеты, учитывающие структуру возраста на момент облучения жителей таких областей. Возможно получить отдельное значение, используя подход, в котором рассчитывается взвешенная сумма коэффициентов для подгрупп возраста на момент облучения (учитывая иные факторы, включая достигнутый возраст). Однако оценка ERR, полученная в результате таких расчетов, может быть аппроксимирована оценкой ERR, полученной по взвешенной сумме (например, средней) возраста на момент облучения в случае, если эффект модификации достаточно мал.

В исследовании работников атомной промышленности из 15 стран, организованной IARC, получена оценка ERR на единицу дозы для возраста на момент облучения 35 лет, для чего использована модель риска из исследования когорты LSS. Однако необходимо отметить, что требуется более сложный подход, если величина или направление зависимости ERR/Гр от возраста, в котором члены популяции подвержены риску, используемые для сравнения, отличаются от соответствующих оценок для когорты LSS. Достигнутый возраст является дополнительной проблемой.

Чтобы продемонстрировать проблему использования среднего достигнутого возраста, полезным может оказаться следующий яркий пример. Возьмем когорту лиц мужского пола, состоящую из двух субкогорт, характеризующихся различной структурой достигнутого возраста. Обе субкогорты включают в себя как облученных, так и необлученных членов. Предположим, что наблюдение «молодой» субкогорты покрывает 5 млн человеко-лет, и средний достигнутый возраст в этой субкогорте 35 лет. Также предположим, что 4 млн человеко-лет накоплено в ходе наблюдения другой субкогорты, в которой средний

достигнутый возраст составляет 70 лет. В этом случае средний достигнутый возраст всех членов когорты, изучаемой в исследовании, составляет 45 лет. Однако, если в более «молодой» субкогорте нет случаев рака, зарегистрированных в течение периода наблюдения, независимо от статуса облучения, а все случаи заболевания раком приходится на более возрастную субкогорт, тогда «молодая» субкогорта не вносит никакого вклада в оценку ERR, и оценка ERR/Гр основывается только на данных по более возрастной подгруппе. В этом случае неправильно сравнивать оценку ERR/Гр, полученную в ходе этого исследования, с оценкой, полученной для лиц мужского пола из когорты пострадавших от атомных бомбардировок, когда используется значение достигнутого возраста. Лишним будет говорить, что при таком сравнении также следует учитывать возраст на момент облучения, который игнорировался в целях упрощения расчетов.

Обсуждение

Изложенное выше указывает на то, что по-прежнему остаются открытыми некоторые вопросы и, возможно, их необходимо решать в ходе будущих исследований. Некоторые из них обсуждаются ниже, в ходе попытки стимулировать и структурировать дебаты по вопросу DDREF.

Разделять LDEF и DREF или объединять в DDREF?

DREF – это поправочный коэффициент для облучения с низкой мощностью дозы, тогда как LDEF позволяет ввести поправку в случае облучения в малых дозах. Как подробно говорилось выше, на основе линейно-квадратичной зависимости доза–эффект численные значения DREF и LDEF при малых дозах и низких мощностях доз одинаковы, если коэффициент α кривой не зависит от мощности дозы облучения. Если данное предположение неверно, тогда сначала нужно отдельно проанализировать DREF и LDEF, а затем уже принимать решение, объединять их в один коэффициент или нет. Хотя в этом споре приводятся те или иные научные аргументы, однако следует не забывать, что МКРЗ вводила DDREF в целях радиологической защиты. Система радиологической защиты должна быть практически применима и поэтому в разумной степени проста, а введение двух отдельных коэффициентов может усложнить ситуацию. Тем не менее, важно понимать научные аспекты, чтобы решения, принятые в сфере радиологической защиты, были максимально обоснованы.

Следует ли применять DREF при анализе лейкозов?

Общепринятым мнением является то, что заболеваемость лейкозом, за исключением ХЛЛ или Т-клеточного лейкоза взрослых (ТКЛ), среди лиц, пострадавших от атомных бомбардировок, можно описать с помощью линейно-квадратичной зависимости доза–эффект (Hsu и соавт. 2013), и что наблюдаемый наклон кривой позволяет предположить статистически значимое уменьшение эффекта при малых дозах облучения. Поэтому любые эффекты малых доз уже описаны линейным членом кривой и нет необходимости в этом случае применять LDEF. Поэтому МКРЗ решила не применять DDREF для анализа лейкозов в своей системе радиологической защиты (МКРЗ 2007). Однако опять отмечается, что данный подход косвенно допускает, что коэффициент α линейно-квадратичной зависимости доза–эффект не зависит от мощности дозы. Напротив, если α линейно-квадратичной модели зависит от мощности дозы, как было показано в некоторых разделах выше, тогда необходимо учитывать такую возможность и при анализе лейкозов, и помимо линейно-квадратичной зависимости можно было бы применять и DREF. В результате в контексте радиологической защиты (условия малых доз и низких мощностей доз облучения) риск лейкоза может быть меньше, чем тот, который предполагается в настоящее время.

Аспектом, затрудняющим обсуждение вопросов по лейкозам, может быть то, что зависимость доза–эффект, описывающая различные типы лейкозов, не одна и та же. Например, заболеваемость острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в когорте LSS вносит основной вклад в линейно-квадратичную зависимость доза–эффект, описывающую данные по лейкозам, за исключением ХЛЛ и ТКЛ. В то же время, данные по острому лимфобластному лейкозу (ОЛЛ) и хроническому миелоидному лейкозу (ХМЛ) в когорте лиц, выживших во время атомных бомбардировок, позволяют предположить, что зависимость доза–эффект является линейной (Hsu и соавт. 2013). Это означает, что при анализе лейкозов необходимо также учитывать и биологические аспекты. Более того, результаты разных исследований лейкозов нужно сравнивать очень осторожно, потому что развитие лейкоза сильно зависит от времени, и риск является максимальным в первые десять лет после облучения (Hsu и соавт. 2013).

В данном контексте в отношении индукции лейкозов вследствие облучения с низкой мощностью дозы никогда не анализировался доступный набор данных по 7 тыс. собак (Carnes и Frits, 1991, 1993), который может быть очень ценен, если в будущем возникнет идея выполнения такого анализа. Что касается эпидемиологических исследований популяций людей, есть

ряд исследований, в которых анализируются риски вследствие облучения в малых дозах, например, у работников атомной промышленности (Daniels и соавт. 2013; Leuraud и соавт. 2015) или жителей областей с высоким радиоактивным фоном (Kendall и соавт. 2013; Szycher и соавт. 2015), которые можно использовать для сравнения полученных результатов с оценками, полученными для лиц, пострадавших от атомных бомбардировок.

Однако, как уже говорилось выше, если ситуация окажется сложной с научной точки зрения, тогда необходимо будет подход упрощать, чтобы использовать научные результаты в целях радиологической защиты.

Насколько надежны научные результаты, полученные в ходе эпидемиологических исследований лиц, подвергшихся облучению в малых дозах и с низкой мощностью дозы?

Вопрос надежности имеет отношение к выбору между анализом объединенных первичных данных (pooled-анализ) и мета-анализом, и многие считают, что pooled-анализы объединенных данных более надежны. Однако следует помнить, что известные вмешивающиеся факторы отличаются для различных типов рака, а также для разных стран, и что при сравнении разных исследований авторы ограничены теми факторами, для которых в этих исследованиях имеются доступные данные. Известно много факторов, которые обуславливают индукцию солидных раков или лейкозов, и нужно тщательно анализировать влияние этих факторов на оценки риска, полученные в ходе эпидемиологических исследований. Например, курение очень важно при индукции рака легкого, тогда как хроническое употребление алкоголя имеет значение для рака печени. И действительно, при включении поправки на курение и, особенно, на употребление алкоголя, оценки риска, полученные, например, в исследовании японских работников (Akiba и Mizuno, 2012), изменялись. Однако не обязательно это будет так в других исследованиях. Например, в исследовании работников атомной промышленности из 15 стран, проведенного IARC, не обнаружено существенного смещения результатов из-за курения (данные по употреблению алкоголя были недоступны); главными потенциальными вмешивающимися факторами в этом исследовании были продолжительность работы на предприятии и социально-экономический статус (Cardis и соавт. 2007). Длительность работы на предприятии была важна в связи с тем, что те, кто проработали на предприятии в течение короткого периода, могли отличаться от тех, кто проработали дольше, по образу жизни. Например, могла наблюдаться такая тенденция, что те, кто проработали меньше, употребляли больше алкоголя и больше курили, чем те, кто работали дольше. Поэтому тем, кто изучает профессиональное облучение, следует включать поправку

на продолжительность работы, если это необходимо. Прежде чем выполнять объединенный анализ данных, предпочтительнее выявить факторы, имеющие отношение к каждому эпидемиологическому исследованию в отдельности.

Однако объединенные эпидемиологические исследования могут быть полезны. При облучении в малых дозах вероятность индукции таких эффектов, как хромосомные aberrации – на клеточном уровне или развитие рака и лейкоза на уровне всего организма, довольно мала. Поэтому при низких уровнях облучения сложно получить количественные оценки таких эффектов, которые были бы достаточно точны. Что касается эпидемиологических исследований, например, критическое значение имеет численность изучаемой когорты. Обычно, учитывая статистические причины, целесообразнее объединять различные когорты облученных лиц, используя исходные индивидуальные данные. Это было продемонстрировано в исследованиях риска солидного рака у работников, подвергшихся профессиональному облучению (Cardis и соавт. 2005), или риска рака легкого в популяциях, подвергшихся воздействию радона внутри помещений (Darby и соавт. 2005). Желательно, чтобы исходные индивидуальные данные, используемые в крупных эпидемиологических исследованиях, были доступны, что позволило бы получить больше информации от таких объединенных исследований. Однако в случае, если эти данные недоступны, можно провести мета-анализ, когда в результате объединения оценок риска, полученных в ходе каждого отдельного исследования, можно получить среднюю оценку риска. В таких исследованиях важно избегать анализов, когда одно из исследований доминирует в общем результате, который становится менее надежным. В ходе мета-анализа, проведенного Jacob и соавт. (2009), отдельно анализировались результаты различных исследований и сравнивались с результатами, полученными в когорте лиц, пострадавших от атомных бомбардировок (подобрав схожие распределения по возрасту и полу), а затем рассчитывались взвешенные средние значения. Надежность объединенных результатов прошла проверку путем исключения каждого отдельного исследования, что позволяло определить размер влияния отдельного исследования на объединенный результат.

В этом контексте важно отметить, что даже внутри исследования влияния низких мощностей доз облучения могут наблюдаться некоторые различия для отдельных мощностей доз, которые сложно оценить количественно. Например, в исследование работников атомной промышленности могут быть включены работники, которые подверглись облучению с низкой мощностью дозы, и те, кто подверглись облучению с высокой мощностью дозы. Такое может иметь место, т.к. те, кто работают ближе к активной зоне реакто-

ра, где мощности дозы облучения высоки, в основном контрактники, факторы образа жизни которых могут отличаться от факторов тех, кто работает в отдалении от реактора, где мощность дозы облучения ниже, и которые, в основном, являются постоянными сотрудниками предприятия.

Исследования животных: насколько различны другие факторы риска помимо облучения?

Когда Комитет BEIR VII публиковал свою оценку DDREF, основная доля в сгруппированных данных по животным принадлежала результатам, собранным американской Национальной лабораторией в Окридже, которые сильно повлияли на оценку DDREF. Если в такой анализ можно было бы включить больше исследований животных, можно было бы проверить и повысить надежность оценки DDREF. Важно отметить, что с момента опубликования отчета комитета BEIR VII, в американском архиве тканей Janus (Haley и соавт. 2011; Wang и соавт. 2010) и европейских радиобиологических архивах (Tarjo и соавт. 2008; Birschwilks и соавт. 2011), были накоплены индивидуальные данные, собранные в ходе многочисленных экспериментов на животных. В эти архивы также были включены данные исследований, проведенных раньше. Чтобы выполнить архивирование информации об исследованиях людей и животных, проведенных в последнее время, был разработан веб-репозиторий STORE, в котором хранятся данные и адресные ссылки на биоматериал (<http://www.storedb.org> или <http://rbstore.eu>). Кроме того, в настоящее время проводятся крупномасштабные экспериментальные исследования животных в Институте научных исследований окружающей среды Японии (IES). Если говорить о сотрудничестве, то IES мог бы стать очень важным партнером с японской стороны, хотя может потребоваться некоторое время, чтобы стали доступны данные IES по мощности дозы облучения. В любом случае, в настоящее время доступно намного больше информации по животным, которую можно использовать в анализе, чем тогда, когда был опубликован отчет BEIR VII по DDREF. Сейчас, чтобы изучить вопрос влияния ионизирующего излучения и иных факторов на различные биологические эффекты, следует использовать столько данных, сколько возможно. Любое из экспериментальных исследований на животных может сталкиваться с какими-то особыми проблемами, но используя большие наборы данных (например, 200 тыс. животных), можно, по крайней мере, некоторые из этих проблем устранить, особенно это касается исследований, в которых анализируется влияние мощности дозы облучения.

Можно ли применять данные, полученные на животных, к людям?

Уже давно признано, что сложно выполнять экстраполяцию от мышей к людям. Например, если рассмотреть набор данных, включающий информацию о продолжительности жизни мышей, Аргоннской национальной лаборатории (ANL), то там не наблюдалось статистически значимых изменений продолжительности жизни мышей, подвергавшихся хроническому облучению, по сравнению с необлученными животными, и, в первую очередь, это относилось к 6-месячным мышам. И напротив, люди более молодого возраста более чувствительны к облучению, чем те, кто старше, но и у лиц более зрелого возраста сохраняется определенный уровень чувствительности (Preston и соавт. 2007; Hsu и соавт. 2013). Таким образом, необходимы правильные математические модели, чтобы учесть этот эффект.

Однако можно отметить, что если эффекты мощности дозы облучения, наблюдаемые у мышей и собак, можно было бы сравнить каким-то разумным способом, тогда можно было бы получить хотя бы примерное представление о том, какие различия существуют между видами. Также это могло бы помочь сделать вывод о правомерности какой-либо экстраполяции данных по животным на людей. В исследование этой проблемы могли бы внести вклад наборы данных ANL по собакам (21 тыс. животных). Поэтому здесь вновь необходимо подчеркнуть, что существует необходимость использовать архивы данных, которые стали доступны в последнее время, и что сейчас имеется такая возможность благодаря усилиям, которые прилагаются для сохранения этих данных.

Какие конечные показатели имеют отношение к радиобиологическим исследованиям?

В целом важными считаются повреждения ДНК, но в настоящее время не совсем понятно, какие специфические повреждения ДНК имеют отношение к вопросу DDREF. Неясно, какое поражение на молекулярном уровне было идентифицировано конкретно для канцерогенеза, в частности, потому что другие параметры, такие как этническая принадлежность или состояние иммунной системы, могут играть важную роль в процессе развития рака. Таким образом, можно сделать вывод о том, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, какие радиобиологические эффекты и характеристики имеют отношение к сегодняшней дискуссии, посвященной DDREF. Кроме того, растет степень озабоченности тем, что при исследовании механизмов развития рака следует учитывать характеристики микросреды и ткани, в которых развиваются раковые клетки, а также то, какие клетки являются первичными мишенями, и характеристики самих раковых клеток.

**Каким образом обобщать информацию
(особенно как сопоставлять данные
по животным и по людям)?**

Наблюдается большой статистический прогресс в вопросе обобщения информации. Например, методика использования современных байесовских моделей, предложенная BEIR VII для интегрирования данных, считается большим шагом вперед по сравнению с подходами, которые использовались ранее. Статистический потенциал можно увеличить еще больше. Кроме того, сейчас доступны намного более объемные наборы данных и подходы, основанные на машинной интерпретации и многопараметрических программах. По мере развития эти методы могут помочь выполнить некоторые анализы, которые необходимы для изучения проблемы DDREF. Однако необходимо отметить, что, хотя современные статистические технологии обладают большой мощностью, сохраняется необходимость приведения в соответствие данных по людям и по животным, прежде чем применять эти технологии. Использование архивных образцов тканей могло бы стать способом провести углубленное сравнение данных по животным и по людям.

Заключение

Экстраполяция биологических эффектов, наблюдаемых при облучении в больших дозах и высоких мощностях доз, к малым дозам и низким мощностям доз ионизирующих излучений, которые типичны для ситуаций, рассматриваемых сообществом, занимающимся радиологической защитой, стала ключевой проблемой. С момента открытия Рентгеном в 1895 г. рентгеновского излучения не прекращается изучение научных данных, имеющих отношение к рассматриваемому вопросу. В частности, с 1958 г. НКДАР ООН опубликовал ряд отчетов, которые использованы МКРЗ для разработки принципов защиты работников предприятий, пациентов, а также населения от вредных эффектов ионизирующих излучений при условии, что польза от применения облучения не становится чрезмерно ограниченной.

В связи с тем, что постоянно происходит накопление научных знаний об эффектах облучения на молекулярном, клеточном, тканевом уровнях, а также на уровне всего организма, в течение последних десяти лет различные международные организации, такие как Комитет BEIR VII, Комиссия по радиационной защите Германии, НКДАР ООН и ВОЗ, провели обзоры научной литературы, посвященной данной проблеме. В частности, критическому анализу подверглись само понятие DDREF и его численное значение и были сделаны различные выводы.

В настоящей работе обсуждено понятие DDREF. Согласно предположению МКРЗ, DDREF объединя-

ет в себе эффекты дозы и мощности дозы облучения, для целей радиологической защиты, в соответствии с принципами простоты и практической применимости. Принимая во внимание дискуссию, представленную выше, нет необходимости пересматривать данный подход. В частности, высказывается предположение, что эффекты дозы и мощности дозы облучения следует рассматривать отдельно друг от друга на всех биологических уровнях, на которых может возникнуть эффект, не забывая, что линейный член линейно-квадратичной зависимости доза–эффект может зависеть от дозы облучения. Однако это не исключает того, что в итоге ради простоты применения МКРЗ по-прежнему будет использовать один общий коэффициент для экстраполяции рисков от больших доз и высоких мощностей доз облучения на малые дозы и низкие мощности дозы, типичные для большинства сценариев, рассматриваемых с целью радиологической защиты. Оценка должна быть выполнена с учетом наиболее достоверных современных научных данных.

Что касается эффектов, регистрируемых на молекулярном и клеточном уровнях, по-прежнему неясно, какой эффект лучше всего соответствует целям дискуссии по DDREF. Необходимы дополнительные исследования для идентификации маркеров радиационно-индуцированного рака. Однако невозможно обойтись без молекулярных и клеточных исследований, в ходе которых изучаются механизмы действия радиации. В последние двадцать лет был открыт ряд новых биологических феноменов, таких как геномная нестабильность, эффекты свидетеля, адаптивный ответ и т.п., некоторые из которых демонстрируют различные зависимости доза–эффект в диапазоне малых доз. Это указывает на сложность механизмов воздействия ионизирующего излучения. В настоящее время по-прежнему неясно, насколько данные эффекты касаются развития болезни у человека, а поэтому – и системы радиологической защиты. Большой проблемой является промежуток времени между индукцией эффектов на молекулярном и клеточном уровнях и развитием стохастических эффектов на уровне всего организма, таких как рак или лейкоз. Более того, могут происходить и иные, пока еще неизвестные процессы, которые также оказывают влияние на развитие рака, одним из примеров может служить роль иммунной системы.

Эксперименты с животными могут в этом отношении иметь определенный потенциал, т.к. такие радиационно-индуцированные эффекты, как сокращение продолжительности жизни или появление опухолей, можно обнаружить на уровне организма в целом на протяжении временного отрезка в несколько месяцев или лет. Тем не менее, вопрос, как применять результаты, полученные в ходе экспериментов с животными, к людям, стоит уже на протяжении несколь-

ких десятилетий и все еще не имеет ответа. Важно отметить, что в отличие от того, что было раньше, сейчас намного проще анализировать данные большого количества выполненных в прошлом исследований, в ходе которых проводились эксперименты с животными, что стало возможным благодаря созданию баз данных и тканевых архивов в США и в Европе. Объединенный анализ этих данных даст возможность изучения радиационно-индуцированных эффектов (особенно в контексте дозы и мощности дозы облучения), когда полученный результат будет статистически точным, и, следовательно, более надежным, либо возможность исследования внутривидовых различий разных моделей животных, которые позволили бы судить об имеющихся неопределенностях, когда результаты экспериментов на животных экстраполируются на человека.

Наконец, существует ряд когорт лиц, подвергшихся облучению в прошлом. Это лица, пострадавшие от атомных бомбардировок; население бассейна реки Течи; различные когорты работников предприятий атомной промышленности со всего мира; лица, подвергавшиеся облучению в медицинских целях; население областей с природным радиоактивным фоном высокой интенсивности. Эти исследования продолжаются, в результате чего регулярно появляются обновленные результаты по наблюдаемым эффектам, развивающимся по мере увеличения периода наблюдения. Сейчас настало время взглянуть на эти обновленные результаты и выполнить объединенный анализ (pooled-анализ) либо мета-анализ, которые, однако, нужно проводить очень аккуратно. Окончательный результат таких исследований максимально близок к тому, в чем заинтересовано сообщество радиологической защиты. Ясно, что будет очень сложно получить точный количественный результат для доз и мощностей доз облучения, которые актуальны в сфере современной радиологической защиты, потому что вероятность развития стохастических эффектов, таких как рак или лейкоз, при таких малых дозах и низких мощностях доз облучения низка, а вероятность развития у людей спонтанных раков высока.

Благодарность авторов

В настоящей работе изложены презентации, представленные на семинаре, посвященном проблеме DDREF, организованном совместно МКРЗ и компанией JANUS, который состоялся 22 мая 2015 г. в г. Киото (Япония), а также последующая за выступлениями дискуссия. Рой Шоре и Вернер Рюм выражают благодарность д-ру Линде Уолш (Федеральное управление по радиологической защите Германии) за вклад в работу по подготовке к запланированному мета-анализу результатов эпидемиологических исследований. RERF Хиросимы и Нагасаки – это общественный

фонд, финансируемый Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения (MHLW) Японии и Министерством энергетики США (USDOE). Исследование RERF также частично финансируется из средств, выделенных USDOE Национальной академии наук (NAS) по гранту DE-HS0000031. Данная публикация соответствует протоколу научных исследований RERF 1-75. Точка зрения авторов не обязательно совпадает с точкой зрения того или иного правительства. Исследование Института научных исследований окружающей среды (IES) проводится в соответствии с контрактом, заключенным с администрацией префектуры Аомори (Япония).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Akiba S, Mizuno S (2012) The third analysis of cancer mortality among Japanese nuclear workers, 1991–2002: estimation of excess relative risk per radiation dose. *J Radiol Prot* 32:73–83
- Beels L, Bacher K, De Wolf D, Werbrout J, Thierens H (2009) γ -H2AX foci as a biomarker for patient X-ray exposure in paediatric cardiac catheterization: are we underestimating radiation risks? *Circulation* 120:1903–1909
- Beels L, Werbrout J, Thierens H (2010) Dose response and repair kinetics of γ -H2AX foci induced by in vitro irradiation of whole blood and T-lymphocytes with X- and γ -radiation. *Int J Radiat Biol* 86:760–768
- Birschwilks M, Gruenberger M, Adelmann C, Tapio S, Gerber G, Schofield PN, Grosche B (2011) The European radiobiological archives: online access to data from radiobiological experiments. *Radiat Res* 175:526–531
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn YO, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Solano JB, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklof M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib R, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K (2005) Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 331:77
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn YO, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Bernar J, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklöf M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib RR, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K (2007) The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 167:396–416
- Carnes BA, Fritz TE (1991) Responses of the beagle to protracted irradiation. I. Effect of total dose and dose rate. *Radiat Res* 128:125–132
- Carnes BA, Fritz TE (1993) Continuous irradiation of beagles with γ rays. *Radiat Res* 136:103–110
- Cologne J, Preston DL (2001) Impact of comparison group on cohort dose response regression: an example using risk estimation in atomic-bomb survivors. *Health Phys* 80:491–496
- Daniels RD, Bertke S, Waters KM, Schubauer-Berigan MK (2013) Risk of leukaemia mortality from exposure to ionising

radiation in US nuclear workers: a pooled case-control study. *Occup Environ Med* 70:41–48

Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Mäkeläinen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruostenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomásek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R (2005) Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 330:223

Degteva MO, Kozheurov VP, Tolstykh EI, Vorobiova MI, Anspaugh LR, Napier BA, Kovtun AN (2000) The Techa River dosimetry system: methods for the reconstruction of internal dose. *HealthPhys* 79:24–35

Degteva MO, Vorobiova MI, Tolstykh EI, Shagina NB, Shishkina EA, Anspaugh LR, Napier BA, Bougrov NG, Shved VA, Tokareva EE (2006) Development of an improved dose reconstruction system for the Techa River population affected by the operation of the Mayak Production Association. *Radiat Res* 166:255–270

Degteva MO, Shagina NB, Tolstykh EI, Vorobiova MI, Anspaugh LR, Napier BA (2009) Individual dose calculations with use of the Revised Techa River Dosimetry System TRDS-2009D. Final Report for Milestone 22. Chelyabinsk, Russia and Sault Lake City, Utah: Urals Research Center for Radiation Medicine and University of Utah

Degteva MO, Shagina NB, Vorobiova MI, Anspaugh LR, Napier BA (2012) Reevaluation of waterborne releases of radioactive materials from the Mayak Production Association into the Techa River in 1949–1951. *Health Phys* 102:25–38

Gerber G, Watson C, Sugahara T, Okada S (1996) International radiobiology archives of long-term animal studies I. Descriptions of participating institutions and studies. Retrieved from <http://www.ustur.wsu.edu/NRA/pdf/IRA.pdf>

Ghandhi SA, Smilenov LB, Elliston CD, Chowdhury M, Amundson SA (2015) Radiation dose-rate effects on gene expression for human biodosimetry. *BMC Med Genomics* 8:22

Grudzinski S, Raths A, Conrad S, Rube CE, Lobrich M (2010) Inducible response required for repair of low dose radiation damage in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:14205–14210

Haley B, Wang Q, Wanzer B, Vogt S, Finney L, Yang PL, Paunesku T, Woloschak G (2011) Past and future work on radiobiology mega-studies: a case study at Argonne National Laboratory. *Health Phys* 100:613–621

Haley B, Paunesku T, Grdina D, Woloschak G (2015) Animal mortality risk increase following low-LET radiation exposure is not linear-quadratic. *PLOS ONE* (submitted in June 2015)

Hamada N, Maeda M, Otsuka K, Tomita M (2011) Signaling pathways underpinning the manifestations of ionizing radiation-induced bystander effects. *Curr Mol Pharmacol* 4:79–95

Hayata I, Wang C, Zhang W, Chen D, Minamihisamatsu M, Morishima H, Wei L, Sugahara T (2004) Effect of high level natural radiation on chromosomes of residents in southern China. *Cytogenet Genome Res* 104:237–239

High Background Radiation Research Group, China (1980) Health survey in high background radiation area in China. *Science* 209:877–880

Hoel DG (2015) Comments on the DDREF estimate of the BEIR VII Committee. *Health Phys* 108:351–356

Hosoda M, Tokonami S, Omori Y, Sahoo SK, Akiba S, Sorimachi A, Ishikawa T, Nair RR, Jayalekshmi PA, Sebastian P, Iwaoka K, Akata N, Kudo H (2015) Estimation of external dose by carborne survey in Kerala, India. *PLOS ONE* 10:e0124433

Hsu W-L, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K (2013) The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950–2001. *Radiat Res* 179:361–382

ICRP (1991) 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann ICRP 21(1–3)

ICRP (2005) Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. ICRP Publication 99. Ann ICRP 35(4)

ICRP (2007) The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann ICRP 7(2–4)

ICRP (2013a) ICRP Main Commission Meeting. April 15 to 18, 2013—Cambridge, UK. [http://www.icrp.org/docs/Summary %20 of %20April %202013 %20Main %20Commission %20 Meeting %20in %20Cambridge %20UK.pdf](http://www.icrp.org/docs/Summary%20of%20April%202013%20Main%20Commission%20Meeting%20in%20Cambridge%20UK.pdf) ICRP (2013b) Task Group 91. Radiation risk inference at low-dose and low-dose rate exposure for radiological protection purposes. http://www.icrp.org/icrp_group.asp?id=83

ICRP (2015) Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection. ICRP Publication 131. Ann ICRP 44(3–4)

Jacob P, Ruehm W, Walsh L, Blettner M, Hammer G, Zeeb H (2009) Is cancer risk of radiation workers larger than expected? *Occup Environ Med* 66:789–796

Jayalekshmi P, Rajan B (2007) Cancer incidence in Karunagappally 1998–2002, Kerala, India. In: Cuadro MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, eds. Cancer incidence in five continents, vol IX. Lyon: International Agency for Research on Cancer; IARC Publication 160

Kajita M, Fujita Y (2015) EDAC: Epithelial defence against cancer cell competition between normal and transformed epithelial cells in mammals. *J Biochem* 158:15–23

Kellerer AM, Rossi HH (1972) The theory of dual radiation action. *Curr Top Radiat Res Q* 8:85–158

Kendall GM, Little MP, Wakeford R, Bunch KJ, Miles JC, Vincent TJ, Meara JR, Murphy MF (2013) A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980–2006. *Leukemia* 27:3–9

Khokhryakov VV, Khokhryakov VF, Suslova KG, Vostrotin VV, Vvedensky VE, Sokolova AB, Krahenbuhl MP, Birchall A, Miller SC, Schadilov AE, Ephimov AV (2013) Mayak Workers Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): assessment of internal α -dose from measurement results of plutonium activity in urine. *Health Phys* 104:366–378

Krestinina LY, Davis FG, Schonfeld S, Preston DL, Degteva M, Epifanova S, Akleev AV (2013) Leukemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007. *Br J Cancer* 109:2886–2893

Kudo H, Tokonami S, Omori Y, Ishikawa T, Iwaoka K, Sahoo SK, Akata N, Hosoda M, Wanabongse P, Pornnumpa C, Sun Q, Li X, Akiba S (2015) Comparative dosimetry for radon and thoron in high background radiation areas in China. *Radiat Prot Dosimetry*. doi:10.1093/rpd/ncv235

Kuznetsova IS, Labutina EV, Hunter N, Haylock R (2015) Radiation risks of leukemia, lymphoma and multiple myeloma incidence among workers at the Mayak PA: 1948–2004. *PLOS ONE* (submitted in February 2015)

Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A (2015) Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol* 2:e276–e281

Loeblich M, Jeggo P (2007) The impact of a negligent G2/M checkpoint on genomic instability and cancer induction. *Nat Rev Cancer* 7:861–869

Loucas BD, Eberle R, Bailey SM, Cornforth MN (2004) Influence of dose rate on the induction of simple and complex chromosome exchanges by γ rays. *Radiat Res* 162:339–349

Manning G, Kabacik Finnon P, Bouffler S, Badie C (2013) High and low dose responses of transcriptional biomarkers in *ex vivo* X-irradiated human blood. *Int J Radiat Biol* 89:512–522

- Manning G, Taylor K, Finnon P, Lemon JA, Boreham DR, Badie C (2014) Quantifying murine bone marrow and blood radiation dose response following 18F-FDG PET with DNA damage biomarkers. *Mutat Res* 770:29–36
- Morgan WF, Sowa MB (2015) Non-targeted effects induced by ionizing radiation: mechanisms and potential impact on radiation induced health effects. *Cancer Lett* 356:17–21
- Nair MK, Amma S, Mani KS (1997) India, Karunagappally 1990–1994. In: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds. *Cancer incidence in five continents*, vol VII. Lyon: International Agency for Research on Cancer; IARC Publication 143:350–353
- Nair MK, Gangadharan P, Jayalakshmi P, Mani KS (2002) Cancer incidence in Karunagappally 1993–1997, Kerala, India. In: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. *Cancer incidence in five continents*, vol VIII. Lyon: International Agency for Research on Cancer; IARC Publication 155:240–241
- Nair RR, Rajan B, Akiba S, Jayalekshmi P, Nair MK, Gangadharan P, Koga T, Morishima H, Makamura S, Sugahara T (2009) Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. *Health Phys* 96:55–66
- Nakajima T, Taki K, Wang B, Ono T, Matsumoto T, Oghiso Y, Tanaka K, Ichinohe K, Nakamura S, Tanaka S, Neno M (2008) Induction of rhodanese, a detoxification enzyme, in livers from mice after long-term irradiation with low-dose-rate γ -rays. *J Radiat Res* 49:661–666
- NAS (2006) Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR VII Phase 2). National Academy Press, Washington
- NCRP (1980) Influence of dose and its distribution in time on dose response relationships for low-LET radiations, NCRP Report No. 64. Issued April 1, 1980. Bethesda, Maryland
- Neary GJ (1965) Chromosome aberrations and the theory of RBE. General considerations. *Int J Radiat Biol* 9:477–502
- Neumaier T, Swenson J, Pham C, Polyzos A, Lo AT, Yang P, Dyball J, Asaithamby A, Chen DJ, Bissell MJ, Thalhammer S, Costes SV (2012) Evidence for formation of DNA repair centers and dose-response nonlinearity in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:443–448
- Ojima M, Furutani A, Ban N, Kai M (2011) Persistence of DNA double strand breaks in normal human cells induced by radiation-induced bystander effect. *Radiat Res* 175:90–96
- Okudaira N, Uehara Y, Fujikawa K, Kagawa N, Ootsuyama A, Norimura T, Saeki K, Nohmi T, Matsumura K, Matsumoto T, Oghiso Y, Tanaka K, Ichinohe K, Nakamura S, Tanaka S, Ono T (2010) Radiation dose-rate effect on mutation induction in spleen and liver of GPT delta mice. *Radiat Res* 173:138–147
- Ostroumova E, Preston DL, Ron E, Krestinina LY, Davis FG, Kossenko M, Akleyev AV (2008) Breast cancer incidence following low-dose rate environmental exposure: Techa River Cohort, 1956–2004. *Br J Cancer* 99:1940–1945
- Otsuka K, Iwasaki T (2015) Effects of dose rates on radiation-induced replenishment of intestinal stem cells determined by Lgr5 lineage tracing. *J Radiat Res* 56:615–622
- Otsuka K, Hamada N, Magae J, Matsumoto H, Hoshi Y, Iwasaki T (2013) Ionizing radiation leads to the replacement and de novo production of colonic Lgr5⁺ stem cells. *Radiat Res* 179:637–646
- Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K (2012) Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res* 177:229–243
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K (2007) Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res* 168:1–64
- Rothkamm K, Loebrich M (2003) Evidence for a lack of DNA double strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:5057–5062
- Russell WL, Kelly EM (1982) Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:542–544
- Schonfeld SJ, Krestinina LY, Epifanova S, Degteva MO, Akleyev AV, Preston DL (2013) Solid cancer mortality in the Techa River cohort (1950–2007). *Radiat Res* 179:183–189
- Searle AG (1974) Mutation induction in mice. *Adv Radiat Biol* 4:131–207
- Shagina NB, Vorobiova MI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shishkina EA, Anspaugh LR, Napier BA (2012a) Reconstruction of the contamination of the Techa River in 1949–1951 as a result of releases from the “MAYAK” Production Association. *Radiat Environ Biophys* 51:349–366
- Shagina NB, Tolstakh EI, Degteva MO, Vorobiova MI, Anspaugh LR, Napier BA (2012b) Re-evaluation of radionuclide intakes for Techa River residents on the basis of revised source-term parameters. *Health Phys* 103:S96–S97
- Sokolnikov ME, Preston DL, Gilbert ES, Schonfeld SJ, Koshurnikova NA (2015) Radiation effects on mortality from solid cancers other than lung, liver and bone cancer in the Mayak Worker cohort: 1948–2008. *PLoS ONE* 10:e0117784
- Spycher BD, Lupatsch JE, Zwahlen M, Rösli M, Niggli F, Grotzer MA, Rischewski J, Egger M, Kuehni CE, Swiss Pediatric Oncology Group, Swiss National Cohort Study (2015) Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study. *Environ Health Perspect* 123:622–628
- SSK (2014) Dose- and dose-rate-effectiveness factor (DDREF), Recommendation by the German Commission on Radiological Protection with scientific grounds, http://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_E/2014/DDREF_e.html?nn=2876278
- Takai D, Todate A, Yanai T, Ichinohe K, Oghiso Y (2011) Enhanced transplantability of a cell line from a murine ovary granulosa cell tumour in syngeneic B6C3F1 mice continuously irradiated with low dose-rate γ -rays. *Int J Radiat Biol* 87:729–735
- Taki K, Wang B, Nakajima T, Wu Y, Ono T, Uehara Y, Matsumoto T, Oghiso Y, Tanaka K, Ichinohe K, Nakamura S, Tanaka S, Magae J, Kakimoto A, Neno M (2009) Microarray analysis of differentially expressed genes in the kidneys and testes of mice after long-term irradiation with low-dose-rate γ -rays. *J Radiat Res* 50:241–252
- Tanaka S, Tanaka BI 3rd, Sasagawa S, Ichinohe K, Takabatake T, Matsushita S, Matsumoto T, Otsu H, Sato F (2003) No lengthening of life span in mice continuously exposed to γ -rays at very low dose rates. *Radiat Res* 160:376–379
- Tanaka BI 3rd, Tanaka S, Ichinohe K, Matsushita S, Matsumoto T, Otsu H, Oghiso Y, Sato F (2007) Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of γ -rays. *Radiat Res* 167:417–437
- Tanaka K, Kohda A, Sato K, Toyokawa T, Ichinohe K, Ohtaki M, Oghiso Y (2009) Dose rate effectiveness for unstable-type chromosome aberrations detected in mice after continuous irradiation with low-dose-rate γ -rays. *Radiat Res* 171:290–301
- Tao Z, Akiba S, Zha Y, Sun Q, Zou J, Li J, Liu Y, Yuan Y, Tokonami S, Morishima H, Koga T, Nakamura S, Sugahara T, Wei L (2012) Cancer and non-cancer mortality among inhabitants in the high background radiation area of Yangjiang, China (1979–1998). *Health Phys* 102:173–181
- Tapio S, Schofield PN, Adelman C, Atkinson MJ, Bard JL, Bijwaard H, Birschwilks M, Dubus P, Fiette L, Gerber G, Gruenberger M, Quintanilla-Martinez L, Rozell B, Saigusa S, Warren M, Watson CR, Grosche B (2008) Progress in updating the European Radiobiology Archives. *Int J Radiat Biol* 84:930–936
- Tolstikh EI, Degteva MO, Vorobiova MI, Peremyslova LM, Shagina NB, Anspaugh LR, Napier BA (2006) Reconstruction of longlived radionuclide intakes for Techa Riverside residents. Part 2. Cesium-137. *Radiat Safety Problems Mayak Production Association Scientific Journal* Special issue 1:68–79 (in Russian, the English abstract is available separately in the issue)

Tolstykh EI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shagina NB, Shishkina EA, Krivoshchapov VA, Anspaugh LR, Napier BA (2011) Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa Riverside residents: Strontium-90. *Health Phys* 101:28–47

Uehara Y, Ito Y, Taki K, Nenoi M, Ichinohe K, Nakamura S, Tanaka S, Ogisho Y, Tanaka K, Matsumoto T, Paunesku T, Wolschak GE, Ono T (2010) Gene expression profiles in mouse liver after long-term low-dose-rate irradiation with γ -rays. *Radiat Res* 174:611–617

UNSCEAR (1958) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation General Assembly official records: Thirteenth session Supplement No. 17 (A/3838), <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1958.html>

UNSCEAR (1962) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1962.html>

UNSCEAR (1964) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation General Assembly official records: Nineteenth session Supplement No. 14 (A/5814), <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1964.html>

UNSCEAR (1969) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1969.html>

UNSCEAR (1977) Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1977 Report to the General Assembly, with Annexes, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1977.html>

UNSCEAR (1986) Genetic and somatic effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1986 Report to the General Assembly, with Annexes General Assembly Official Records: Forty-first session, Supplement No. 16 (A/41/16), <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1986.html>

UNSCEAR (1988) Sources, effects and risks of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1988 Report to the General Assembly, with Annexes, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1986.html>

UNSCEAR (1993) Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation

UNSCEAR 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1993.html>

UNSCEAR (1994) Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 1994 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1994.html>

UNSCEAR (2000) Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_2.html

UNSCEAR (2006) Effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation

UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2006_1.html

UNSCEAR (2010) Summary of low-dose radiation effects on health, http://www.unscear.org/docs/reports/2010/UNSCEAR_2010_Report_M.pdf

UNSCEAR (2012) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2012 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2012.html>

UNSCEAR (2013) Sources, effects and risks of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2013 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2013_1.html

Vasilenko EK, Khokhryakov VF, Miller SC, Fix JJ, Eckerman K, Choe DO, Gorelov M, Khokhryakov VV, Knyasev V, Krahenbuhl MP, Scherpelz RI, Smetanin M, Suslova K, Vostrotin V (2007) Mayak worker dosimetry study: an overview. *Health Phys* 93:190–206

Verbiest T, Bouffler S, Nutt SL, Badie C (2015) PU.1 down-regulation in murine radiation-induced acute myeloid leukaemia (AML): from molecular mechanism to human AML. *Carinogenesis* 36:413–419

Vrijheid M, Cardis E, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Ahn YO, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, Gulis G, Habib RR, Hosoda Y, Kurtinaitis J, Malker H, Moser M, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K (2007a) The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res* 167:361–379

Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, Gilbert E, Gulis G, Habib R, Howe G, Kurtinaitis J, Malker H, Muirhead C, Richardson D, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Schubauer-Berigan M, Tardy H, Telle-Lamberton M, Usel M, Veress K (2007b) Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol* 36:1126–1135

Wang ZY, Boice JD Jr, Wei LX, Beebe GW, Zha YR, Kaplan MM, Tao ZF, Mazon HR 3rd, Zhang SZ, Schneider AB, Tan B, Wesseler TA, Chen D, Ershow AG, Kleinerman RA, Littlefield LG, Preston D (1990) Thyroid nodularity and chromosome aberrations among women in areas of high background radiation in China. *J Natl Cancer Inst* 82:478–485

Wang Q, Paunesku T, Woloschak G (2010) Tissue and data archives from irradiation experiments conducted at Argonne National Laboratory over a period of four decades. *Radiat Environ Biophys* 49:317–324

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

Dose and Dose-rate Effects of Ionizing Radiation: a Discussion in the Light of Radiological Protection

**W. Ruhm¹, G.E. Woloschak², R.E. Shore³, T.V. Azizova⁴, B. Grosche⁵, O. Niwa⁶, S. Akiba⁷, T. Ono⁸,
K. Suzuki⁹, T. Iwasaki¹⁰, N. Ban¹¹, M. Kai¹², C.N. Clement¹³, S. Bouffler¹⁴, H. Toma¹⁵, N. Hamada¹³**

1. Institute of Radiation Protection, Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, Ingolstädter Landstr. 1, 85764, Neuherberg, Germany; 2. Department of Radiation Oncology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University Chicago, IL, 60611, USA; 3. Radiation Effects Research Foundation (RERF), 5-2 Hijiyama Park, Minami-ku, Hiroshima City, 732-0815 Japan; 4. Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorskoe Shosse 19, 456780, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, Russian Federation; 5. Federal Office for Radiation Protection, Ingolstaedter Landstr. 1, 85764 Oberschleissheim, Germany; 6. Fukushima Medical University, Hikarigaoka 1, Fukushima 960-1295, Japan; 7. Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Kagoshima University Graduate school of Medical and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima City, Japan; 8. Institute for Environmental Sciences 1-7, Ienomae, Rokkasho, Aomori-ken, 039-3212, Japan; 9. Department of Radiation Medical Sciences, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki, Japan; 10. Radiation Safety Research Center, Nuclear Technology Research Laboratory, Central Research Institute of Electric Power Industry (CRIEPI), 2-11-1 Iwado-kita, Tokyo 201-8511, Japan; 11. Faculty of Nursing, Tokyo Healthcare University, 2-5-1 Higashigaoka, Meguro, Tokyo 152-8558, Japan; 12. Department of Environmental Health Science, Oita University of Nursing and Health Sciences, 2944-9 Megusuno, Oita 840-1201, Japan; 13. International Commission on Radiological Protection (ICRP), PO Box 1046, Station B, 280 Slater Street, Ottawa, ON K1P 5S9, Canada; 14. Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Public Health England, Chilton, Didcot OX11 0RQ, UK; 15. JAPAN NUS Co., Ltd. (JANUS), 7-5-25 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

Werner Ruhm, Gayle E. Woloschak, Roy E. Shore, Tamara V. Azizova, Bernd Grosche, Ohtsura Niwa, Suminori Akiba, Tetsuya Ono, Keiji Suzuki, Toshiyasu Iwasaki, Nobuhiko Ban, Michiaki Kai, Christopher H. Clement, Simon Bouffler, Hideki Toma, and Nobuyuki Hamada. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection. // Radiat. Environ. Biophys., 54: 379-401, 2015. (doi: 10.1007/s00411-015-0613-6) <http://dx.doi.org/10.1007/s00411-015-0613-6>

Abstract

The biological effect on humans of low-dose and low-dose-rate exposures to ionizing radiation have always been of major interest. The most recent concept as suggested by the International Commission on Radiological Protection (ICRP) is to extrapolate existing epidemiological data at high doses and dose rates down to low doses and low dose rates relevant to radiological protection using the so-called dose and dose-rate effectiveness factor (DDREF). The present paper summarizes what was presented and discussed by experts from ICRP and Japan. This paper describes the historical development of the DDREF concept in light of emerging scientific evidence on dose and dose-rate effects, summarizes the conclusions recently drawn by a number of international organizations (e.g., BEIR VII, ICRP, SSK, UNSCEAR, and WHO), mentions current scientific efforts to obtain more data on low-dose and low-dose-rate effects at molecular, cellular, animal and human levels, and discusses future options that could be useful to improve and optimize the DDREF concept for the purpose of radiological protection.

Key words: radiation risk, low-dose, low-dose-rate, LNT model, DDREF, ICRP

DOI 10.12737/article_5927f9817f4763.65898581

А.Н. Котеров**К СТАТЬЕ В. РЮМ, Г. ВОЛОЩАК, Р. ШОР, Т.В. АЗИЗОВОЙ И СОАВТ.
«ЭФФЕКТЫ ДОЗЫ И МОЩНОСТИ ДОЗЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ –
ДИСКУССИЯ С ПОЗИЦИИ РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ»**

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

А.Н. Котеров – зав. лаб., д.б.н.

Поступила: 14.02.2017. Принята к публикации: 19.04.2017

Проблема различной эффективности острого, фракционированного и протяженного (хронического, пролонгированного) облучения занимала исследователей медико-биологических последствий (Health effects) радиационного воздействия начиная с самых первых этапов развития радиобиологии, радиационной эпидемиологии и радиационной медицины (см. в [1, 2]). На протяжении десятилетий было не раз обнаружено, что выход различного типа неблагоприятных последствий лучевой экспозиции снижается в зависимости от уровня (мощности) дозы, поскольку клетки имеют время на восстановление от сублетальных повреждений. Не раз были продемонстрированы также благоприятные (гормезисные) эффекты хронического облучения в эксперименте [3], хотя саму концепцию гормезиса для эпидемиологии ни НКДАР ООН [4, 5], ни МКРЗ [6], ни BEIR [7, 8], не рассматривают как доказанную. В частности, НКДАР в сообщении 2006 г. оценивал риск учащения раков после облучения без учета фактора мощности дозы [4].

Несмотря на то, что сам факт влияния на биологические последствия радиационного воздействия фактора дозы и мощности дозы (DDREF) не подвергается сомнению, дискуссии о том, какую же мощность дозы считать «малой», а также о том насколько учет фактора DDREF может влиять на оценки эпидемиологических рисков, ведутся уже давно. Так, в 1993 г. C.R. Muirhead с соавторами из NCRP (C.R. Muirhead входит также в МКРЗ и НКДАР) заключили, что «при применении фактора DDREF для целей радиационной защиты мощность дозы менее чем в 0,1 мГр/мин (но в течение воздействий не более 1 ч), и острое облучение в дозах менее 100 мГр могут рассматриваться как малые» [9]. Указанная величина (0,1 мГр/мин, но в течение не более 1 ч), которая основывается на тесте индукции опухолеобразования у животных [10, 11], с 1993 г. [10] и по настоящее время рассматривается НКДАР как наиболее приемлемая; во всяком случае, это значение упоминается в последнем драфте комитета от 17 апреля 2017 г. (A/AC.82/R.721), посвященном канцерогенным эффектам хронического облучения когорт человека.

Если же рассматривать вопрос в ретроспективном плане, то НКДАР в свое время называл и другие критерии оценки малой мощности дозы, среди которых наиболее адекватным представляется критерий по полноте репарации ДНК (10^{-3} мГр/мин) [10, 11].

Вопрос об эпидемиологических аспектах использования фактора DDREF усложнился после проведения масштабных исследований частоты раков и лейкозов

после хронических воздействий в объединенной когорте работников ядерной индустрии 15 стран (E. Cardis с соавт., 2005–2008 [12–14]). Исходя из этих данных, НКДАР заключил, что прежняя величина DDREF = 2 для когорты работников ядерной индустрии «очень велика», и что «риск в этом случае при малых дозах должен быть оценен по линейной экстраполяции от риска для японской когорты пострадавших при атомных бомбардировках, без применения коэффициента DDREF; т.е. экстраполяция эквивалента использованию величины DDREF = 1» (из обсуждения в драфте комитета по эффектам облучения с низкой мощностью дозы от 2012 г.; в 2006 г., как уже говорилось, НКДАР рассматривал риски радиационных раков без учета мощности дозы [4]).

Не внес ясности в понимание сути и величины фактора DDREF и обширный опубликованный в 2006 г. доклад BEIR-VII [7, 8]. Согласно BEIR, указанный показатель зависит от накопленной дозы и колеблется для различных солидных раков в японской когорте и для различных экспериментальных моделей от 1,5 до 3.

Таким образом, пока отсутствует однозначно разделяемая всеми авторитетными международными организациями позиция относительно не только количественного, но даже качественного момента по учету фактора DDREF при оценке радиационных рисков. Поэтому в настоящее время НКДАР начал непосредственную работу над формированием своей официальной позиции относительно значимости этого фактора. В разрабатываемом документе, представленном на 64-ю сессию НКДАР (май–июнь 2017 г.; текущий номер документа A/AC.82/R.721(WM)), сделана попытка на двух десятках страниц подробно рассмотреть все аспекты проблемы, начиная от ретроспективного изложения истории позиции комитета по вопросу (раздел Evolution) до всех аргументов «за» и «против» исходя из нынешней базы накопленных данных. Аналогичную задачу мы видим и в представленном ниже переводе статьи большой интернациональной группы авторов, которая является результатом семинара на соответствующую тему, проведенного в г. Киото (Япония) в мае 2015 г.

Весьма познавательной является первая часть статьи, в которой W. Ruhm представил все необходимые определения и исторический очерк по развитию как дифференциации эффектов хронического облучения от острого, так и концепции DDREF. Далее ряд исследователей рассмотрел аспекты проблемы на преимущественно радиобиологических объектах. Следует от-

метить, что столь широко радиобиологический аспект целесообразности использования DDREF на высоком уровне не рассматривался уже давно (к примеру, НКДАР намеренно отходит иной раз от использования радиобиологических данных при оценке рисков). И это делает приведенный ниже материал особенно ценным.

Эпидемиологической части концепции на совещании, однако, тоже нашлось свое место. В результате представленный ниже синтез радиобиологии и эпидемиологии по теме DDREF наиболее полно отражает фундаментальные критерии доказательства причинности эффектов в медико-биологических исследованиях (свидетельства учащения на основе эпидемиологических данных с проверкой биологического правдоподобия выводов и выявления механизма путем эксперимента; критерии Хилла и др. [12–14]). О необходимости подобного синтеза авторитетные международные эксперты вновь заговорили в последние годы [15].

Следует сказать также несколько слов относительно перевода исходной статьи. Есть два типа перевода англоязычного научного текста. Первый – наиболее точно отражающий суть и наиболее близкий к оригиналу, во многом «калькированный», а второй – обработанный в литературном плане для придания наиболее привычного для русскоязычного читателя вида языковых оборотов. Можно спорить о преимуществах первого и второго; вероятно, это зависит от конкретного текста и поставленной задачи. В качестве примера почти полного калькирования исходных смыслов и терминов, без придания какого-либо литературного лоска, можно назвать столь важный документ, как перевод вводной части сообщений Международного агентства по изучению рака (МАИР; IARC) «Принципы, правила и процедуры, используемые МАИР при оценке риска канцерогенности для человека различных факторов». Этот перевод был осуществлен в 2007 г. для журнала «Вопросы онкологии» докт. мед. наук М.А. Забежинским [16].

Приведенный ниже материал относится скорее к первому типу научного перевода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. UNSCEAR 1958. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex G. Mammalian somatic effects. – New York, 1958. P. 153–171.
2. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. – М.: Высш. школа, 1977. 368 с.
3. Кузин А.М. Радиационный гормезис. // В кн.: Радиационная медицина. Под ред. Л.А. Ильина. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд. АТ. 2004. С. 861–871.
4. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. – New York, 2008. P. 17–322.
5. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. United Nations. – New York, 2015. 86 pp.
6. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. // Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. Amsterdam — New-York: Elsevier, 2006. 147 pp.
7. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council. (<http://www.nap.edu/catalog/11340.html>). Дата обращения 1.02.2015.)
8. Dauer L.T., Brooks A.L., Hoel D.G. et al. Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low-dose ionizing radiation // Radiat. Prot. Dosim. 2010. Vol. 140. № 2. P. 103–136. (Дополнение к BEIR-VII.)
9. Muirhead C.R., Cox R., Stather J.W. et al. Estimates of late radiation risks to the UK population // Doc. NRPB. 1993. 4. P. 13–157.
10. United Nations. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Biological effects at low radiation doses. – New York, 2000. P. 73–175.
11. United Nations. UNSCEAR 1993. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. Influence of dose and dose rate on stochastic effects of radiation. United Nations. – New York, 1993. P. 619–727.
12. Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? // Proc. R. Soc. Med. 1965. Vol. 58. P. 295–300.
13. Rothman K.J., Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology // Amer. J. Public Health. 2005. Vol. 95. Suppl 1. P. S144–S150.
14. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology // Amer. J. Epidemiol. 1991. V. 133. № 7. P. 635–648.
15. Preston R.J. Integrating basic radiobiological science and epidemiological studies: why and how // Health Phys. 2015. Vol. 108. № 2. P. 125–130.
16. Принципы, правила и процедуры, используемые МАИР при оценке риска канцерогенности для человека различных факторов // Вопросы онкологии. 2007. Т. 53. № 6. С. 621–641.

To the article W. Ruhm, G.E. Woloschak, R.E. Shore, T.V. Azizova et al. «Dose and Dose-rate Effects of Ionizing Radiation: a Discussion in the Light of Radiological Protection»

A.N. Koterov

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

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

REFERENCES

- R. 1 see P. 51
2. Yarmonenko S.P. Radiobiologiya cheloveka i zhivotnyh. – M.: Vyssh. shkola, 1977. 368 s. (In Russian).
3. Kuzin A.M. Radiacionnyj gormezis. // V kn.: Radiacionnaya medicina. Red. L.A. Ilyin. T. 1. Teoreticheskie osnovy radiacionnoj mediciny. — M.: Izd. AT. 2004. S. 861–871. (In Russian).
- R. 4–15 see P. 51
16. Principy, pravila i procedury, ispol'zuemye MAIR pri ocenke riska kancerogennosti dlya cheloveka razlichnyh faktorov // Voprosy onkologii. 2007. T. 53. № 6. S. 621–641. (In Russian).

DOI 10.12737/article_5927dfad3ad417.71072643

А.С. Крылов, А.Б. Блудов, А.Д. Рыжков, С.В. Ширяев, М.О. Гончаров
ОФЭКТ/РКТ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ПЕДЖЕТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина МЗ РФ, Москва. E-mail: krilovas@rambler.ru

А.С. Крылов – к.м.н., врач-радиолог, член Европейской ассоциации ядерной медицины и молекулярной визуализации; А.Б. Блудов – к.м.н., н.с.; А.Д. Рыжков – д.м.н., с.н.с.; С.В. Ширяев – д.м.н., зав. лаб., президент Онкологического общества молекулярной визуализации РФ, член Европейской ассоциации ядерной медицины и молекулярной визуализации, член Американской коллегии ядерной медицины и молекулярной визуализации, член Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (США), проф.; М.О. Гончаров – врач-радиолог

Реферат

Описан клинический случай диагностирования бессимптомного течения болезни Педжета методом гибридной визуализации ОФЭКТ/РКТ. В литературе сведений о таком режиме визуализации болезни Педжета крайне мало.

Болезнь Педжета – заболевание неясной этиологии, при которой наблюдается поражение одной или нескольких костей скелета. Сущность процесса заключается в патологической перестройке кости, характеризуемой непрерывной сменой процессов резорбции и остеосинтеза в одних и тех же костных структурах. Патологически болезнь Педжета характеризуется тремя сменяющимися друг друга фазами: 1) начальная или стадия остеолитической деструкции; 2) промежуточная или стадия смешанной деструкции в виде сочетания зон остеолитического с нарастающими участками остеосклероза; 3) стадия стабилизации или остеосклеротических изменений с повышением плотности пораженной кости вследствие ее грубоотрабекулярной перестройки.

В диагностике болезни Педжета радионуклидное сканирование является высокочувствительным, но низкоспецифичным методом, в то время как гибридный метод визуализации ОФЭКТ/РКТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяя количественно оценивать активность процесса и структурные изменения в кости с возможностью проведения дифференциальной диагностики с другими патологическими процессами.

Ключевые слова: ОФЭКТ/РКТ, болезнь Педжета, остеосцинтиграфия, клинический случай

Поступила: 04.03.2017. Принята к публикации: 19.04.2017

Введение

Болезнь Педжета (БП) впервые описал английский хирург сэр Джеймс Педжет (1814–1899) в 1877 г. при изучении небольшой группы больных. Синонимы заболевания: деформирующий остоз, деформирующий остеоит, деформирующая остеоидистрофия. Согласно классификации болезней МКБ-10, БП относится к классу болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, блок «другие болезни», код М88. Распространенность БП значительно выше в Великобритании (4,6 %), а также в странах континентальной Европы, относительно редко встречается в Скандинавских странах, Азии и Африке [1]. Новые исследования указывают на значительное сокращение распространенности БП во всем мире приблизительно на 50 % за последние 20 лет [2]. Эпидемиология этого заболевания в нашей стране изучена недостаточно, однако отмечено, что заболевание встречается чаще в европейской части России. Несколько чаще болеют мужчины [3]. Доминантный, рецессивный типы наследования и семейные формы выявляются в 1,1–30 % случаев и характеризуются более тяжелым течением [4, 5].

БП – заболевание скелета, при котором наблюдается поражение одной или нескольких костей в результате патологической перестройки костной ткани. Этиология заболевания не выяснена. Существуют теории сосудистых, аутоиммунных и гормональных нарушений, нарушений биосинтеза соединительной ткани. Наиболее распространено мнение о вирусной природе заболевания, основанное на обнаружении вирусоподобных включений в ядрах остеокластов, напоминающих нуклеокапсид вируса кори и ряда других парамиксовирусов [6].

В основе патогенеза БП лежат нарушения метаболизма костной ткани, что подтверждается изменением биохимических показателей крови и мочи. Сущность

процесса заключается в патологической перестройке кости, характеризуемой непрерывной сменой процессов резорбции и остеосинтеза в одних и тех же костных структурах. Каждая генерация новообразованного костного вещества отделяется от соседней так называемой линией склеивания, что создает мозаичность строения костных структур [1, 7].

Патологически болезнь Педжета характеризуется тремя сменяющимися друг друга фазами: 1) начальная или стадия остеолитической деструкции; 2) промежуточная или стадия смешанной деструкции в виде сочетания зон остеолитического с нарастающими участками остеосклероза; 3) стадия стабилизации или остеосклеротических изменений с повышением плотности пораженной кости вследствие ее грубоотрабекулярной перестройки [4]. Интенсивность остеосклероза может быть различной: от умеренной до выраженной, с формированием зон со структурой по типу «слоновой кости».

Основными симптомами БП являются: болевой синдром, деформация костей, кифосколиоз, нарушение слуха (при поражении височных костей), местная гипертермия.

Диагноз устанавливают преимущественно на основании данных рентгенологического исследования, клинических анализов крови и мочи. Рентгенография остается самым доступным методом диагностики БП. Ранние этапы болезни рентгенологически характеризуются изменениями внутренней архитектоники кости, затем к ним присоединяются утолщение и деформация кости. В промежуточной и конечной стадиях на снимках можно видеть грубоотрабекулярную перестройку костной ткани. Костные перекладины утолщаются, группируются в пучки, ячейки между костными перекладинами становятся крупными, неправильной формы, костные перекладины в основном сохраняют

свою функциональную направленность. В процесс перестройки вовлекается и корковое вещество, которое приобретает волокнистый вид, в дальнейшем граница между корковым и губчатым веществом теряется, кость на уровне поражения утолщается и деформируется. Перестраивающиеся длинные трубчатые кости постепенно могут искривляться в результате множественных «стресс-переломов» или Лоозеровских зон перестройки кости [7–9].

Радиоизотопное сканирование является наиболее чувствительным методом выявления патологических очагов повышенного костного обмена при БП. Сцинтиграфическая картина неспецифична и может быть сходной с таковой при костных метастазах. Тем не менее, при постановке диагноза сканирование костей в динамике может быть полезным для оценки эффективности лечения [8, 10–12].

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) не являются обязательными методами для диагностики БП. РКТ может быть полезна при оценке переломов, когда рентгенография не дает четкого ответа о их наличии. МРТ необходима при подозрении на малигнизацию педжетоидных повреждений, уточнении поражения окружающих мягких тканей. Оба метода применяются в дифференциальной диагностике БП с другими заболеваниями скелета [9, 13].

Лечение БП, прежде всего, медикаментозное. Широкое применение получил кальцитонин и бисфосфонаты (БФ). Лучшие результаты дает внутривенное введение БФ. Лечение обычно осуществляют курсами по 3–6 мес. При внутривенном введении БФ большее значение имеет суммарная доза, а не длительность воздействия. С 2005 г. в лечении болезни Педжета стала применяться золедроновая кислота (Акласта, 5 мг) – новый гетероциклический аминокислотосодержащий БФ, обладающий достоверно большей эффективностью по сравнению с использованными ранее антирезорбтивными средствами [4]. Оперативные вмешательства показаны по поводу осложнений.

Прогноз при отсутствии осложнений благоприятный. Наиболее грозное осложнение БП – малигнизация с развитием саркомы, преимущественно остеосаркомы, реже фибросаркомы и хондросаркомы. Малигнизация наблюдается в ~1 % наблюдений с длительным течением БП [4].

Клинический случай

Пациент с подозрением на рак простаты обратился в поликлинику РОНЦ им. Н.Н.Блохина, где ему онкоурологом были назначены стандартные диагностические процедуры: анализ крови общий и на ПСА, рентгенография грудной клетки, УЗИ брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфия (ОСГ).

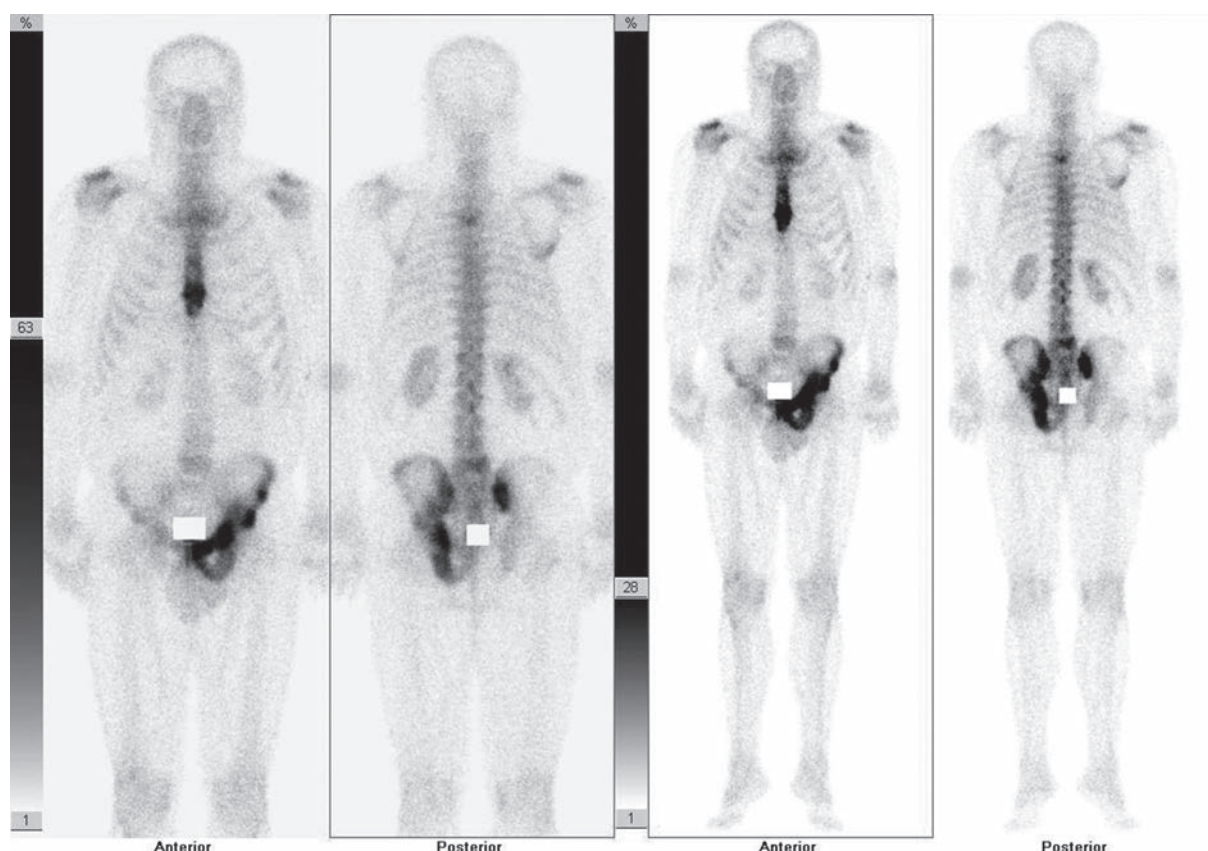


Рис. 1. Остеосцинтиграммы с ^{99m}Tc -фосфотехом в режиме сканирования всего тела. На сканограммах определяется гиперфиксация остеотропного радиофармпрепарата (РФП) в теле грудины (199 %), позвонках $\sim\text{Th}_3$ (148 %) и L_5 (160 %), костях таза: медиальные отделы крыльев подвздошных, гребень крыла левой подвздошной, левые седалищная и лонная (максимум 355 %). Меньшей интенсивности включение радиоиндикатора отмечается в нижнем углу правой лопатки

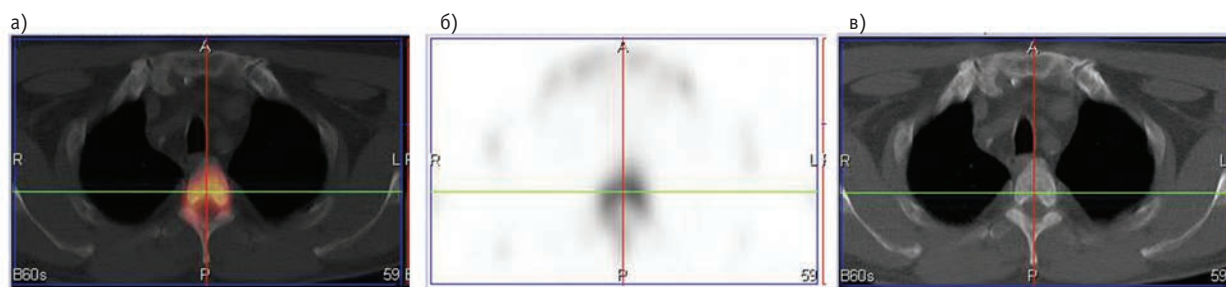


Рис. 2. ОФЭКТ/РКТ с ^{99m}Tc -фосфотехом грудной клетки. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/РКТ (а), ОФЭКТ (б), РКТ (в). На реконструированных и совмещенных срезах в теле позвонка Th_3 определяется изменение костной структуры в виде груботрабекулярной перестройки, с интенсивным включением РФП

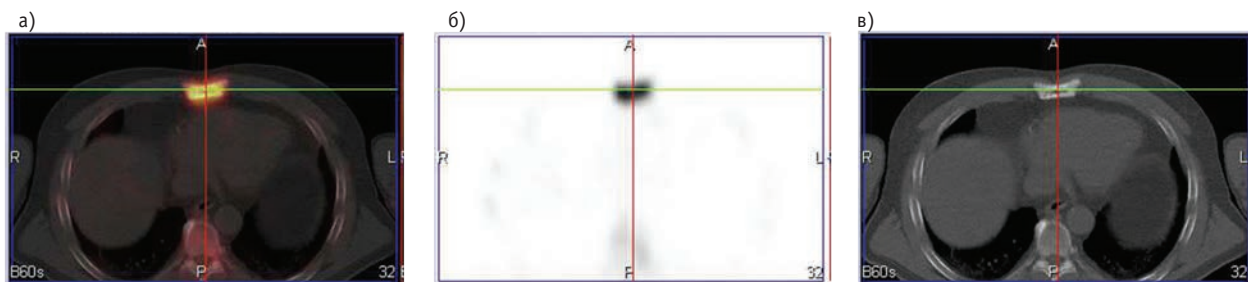


Рис. 3. ОФЭКТ/РКТ с ^{99m}Tc -фосфотехом грудной клетки. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/РКТ (а), ОФЭКТ (б), РКТ (в). В нижней трети тела грудины определяется изменение костной структуры в виде груботрабекулярной перестройки, а также субкортикального остеосклероза, в результате чего корковый слой утолщается. На этом уровне наблюдается интенсивная аккумуляция РФП

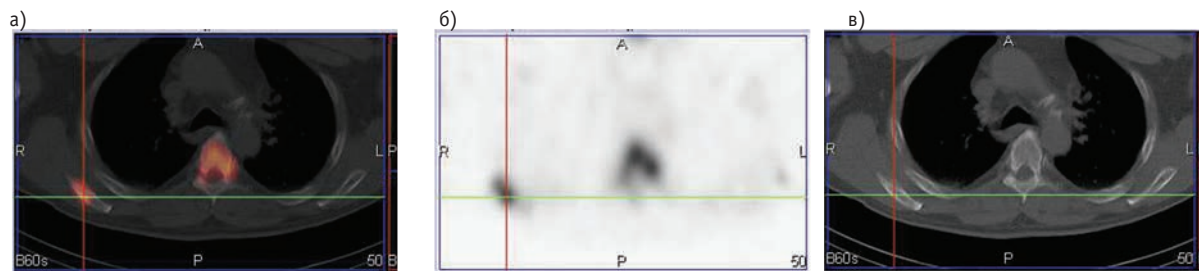


Рис. 4. ОФЭКТ/РКТ с ^{99m}Tc -фосфотехом грудной клетки. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/РКТ (а), ОФЭКТ (б), РКТ (в). Схожие изменения наблюдаются в нижнем углу правой лопатки

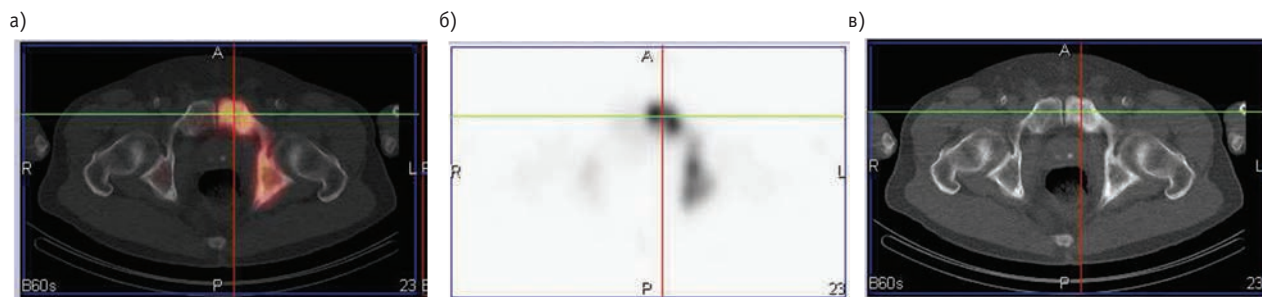


Рис. 5. ОФЭКТ/РКТ с ^{99m}Tc -фосфотехом таза. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/РКТ (а), ОФЭКТ (б), РКТ (в). Изменения в костях таза наиболее выражены в левых лонной и седалищной костях

По направлению врача пациенту была выполнена процедура сканирования скелета в лаборатории радиоизотопной диагностики. Планарная ОСГ в режиме всё тело проведена через 3 ч после в/в введения 555 МБк ^{99m}Tc -фосфотеха на гамма-камере Siemens Symbia T2.

На сканограммах (рис. 1) определяется интенсивная патологическая гиперфиксация остеотропного радиофармпрепарата (РФП) в различных отделах скелета. Принимая во внимание характер распределения, интенсивность аккумуляции РФП и площадь пораже-

ния, было заподозрено наличие системных остеометаболических нарушений.

Вторым этапом, не снимая пациента с аппарата, была проведена ОФЭКТ/РКТ грудной клетки и таза. Количество проекций 64, задержка 15 с, ток трубки 120 мАс, напряжение 80 кВ.

На реконструированных и совмещенных срезах ОФЭКТ/РКТ (рис. 2–5) в костях таза преимущественно слева (больше в седалищной и лонной костях), в нижней трети тела грудины, а также и, возможно, в

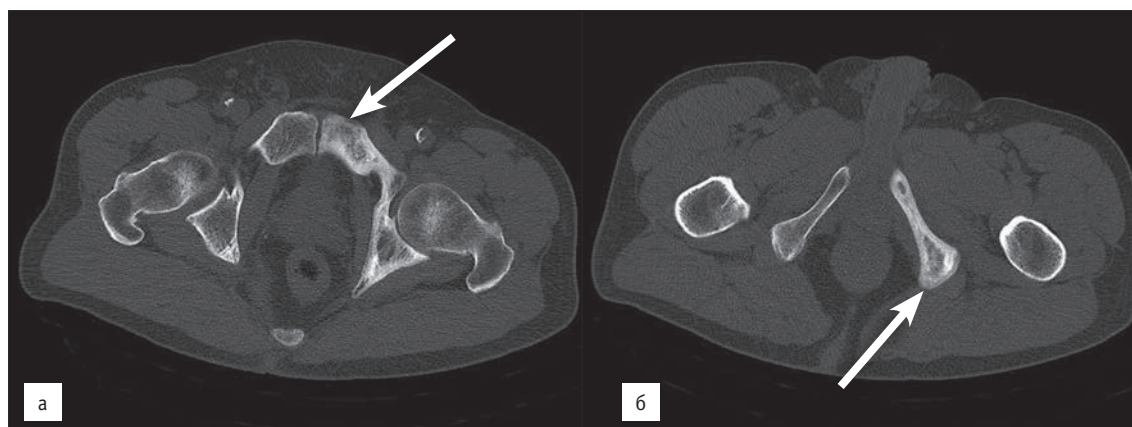


Рис. 6. РКТ таза без контрастного усиления. На аксиальных срезах выявляется изменение структуры лонной (а) и седалищной (б) костей слева (стрелки) в виде их груботрабекулярной перестройки, а также субкортикального остеосклероза, в результате чего корковый слой утолщается, что наиболее отчетливо визуализируется в бугре и ветви седалищной кости. Целостность коркового слоя сохранена

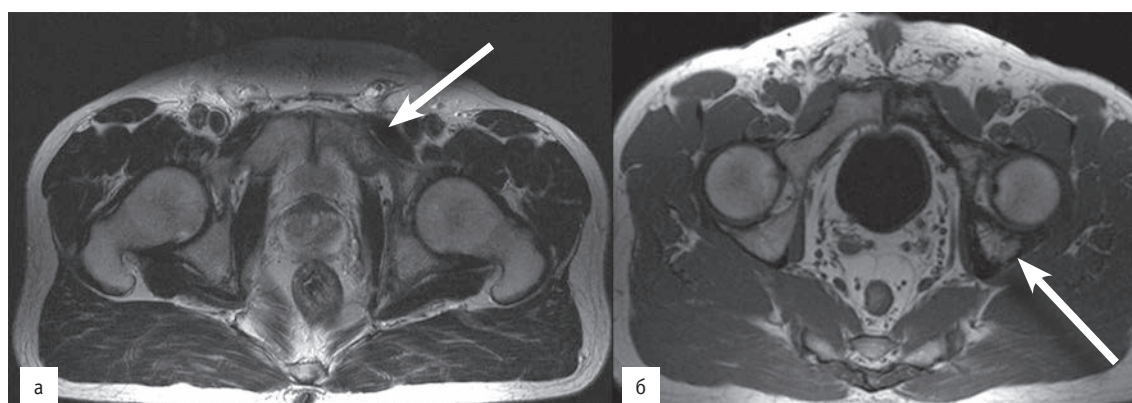


Рис. 7. МРТ таза. На аксиальных срезах в режиме T_2 -ВИ изменения структуры костей визуализируется менее отчетливо (стрелки). На этом фоне жировой костный мозг сохраняется неизменным

Th_3 позвонке определяется изменения их структуры в виде груботрабекулярной перестройки, а также субкортикального остеосклероза, в результате чего корковый слой утолщается. Данные изменения наиболее выражены в левых лонной и седалищной костях, а также в теле левой подвздошной кости. На всех указанных уровнях отмечается интенсивная гиперфиксация РФП. Отмечаются грубые дистрофические нарушения в позвоночнике (преимущественно в L_5) и суставах. Количественная оценка уровня аккумуляции РФП по данным на срезах ОФЭКТ для используемой гибридной установки невозможна.

Дополнительно пациенту была проведена РКТ (рис. 6) и МРТ (рис. 7) таза.

Комплексное заключение на основании лучевых методов визуализации ОСГ, ОФЭКТ/РКТ, РКТ и МРТ: вышеописанные изменения в костях соответствуют проявлению болезни Педжета с поражением костей таза, тела грудины и, возможно, Th_3 , правой лопатки. Грубые дистрофические нарушения в позвоночнике (преимущественно в поясничном отделе) и суставах.

Рекомендована консультация ортопеда, контрольная ОСГ через 6 мес.

Обсуждение

Несмотря на то, что БП не является редкой патологией, в клинической практике чаще является случайной находкой. Это часто связано с бессимптомным протеканием болезни, а также незнанием данной патологии врачами общей практики и скудным освещением проблемы в научной литературе [14]. У части пациентов БП выявляется случайно, при обнаружении повышенного уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), рентгенографии или скинтиграфии скелета по поводу каких-либо патологических процессов. Диагностика БП в основном базируется на сборе анамнеза пациента, рентгенографии отдельных областей и определении маркёров костного метаболизма, как правило, ЩФ, реже костной фракции щелочной фосфатазы (КЩФ). Пациенты с таким заболеванием могут наблюдаться у разных специалистов, но чаще у ортопеда.

Развитие БП сопровождается выраженными нарушениями процессов костеобразования с преобладанием остеолита на начальном этапе развития болезни, что находит отражение в изменении уровней маркеров костного обмена в крови и моче. Изменения костного метаболизма при БП также могут быть зафиксированы при радиоизотопном сканировании скелета. При скинтиграфии возможно определить форму поражения (моно- или полиоссальная) и биологическую активность патологического процесса. Существует прямая связь между уровнями костных маркеров и активностью процесса, определяемой при скинтиграфии – см. данные крупного мета-анализа [10]. Авторами были исследованы уровни таких маркеров, как ЩФ, КЩФ, N-концевая молекула протопептида коллагена I типа (PINP), сывороточный и мочевого C-концевой телопептид (sCTx и uCTx соответственно), мочевого N-концевой телопептид (uNTx) у пациентов с БП до и после терапии БФ. Проанализировано 953 случая болезни Педжета. Определена корреляционная связь между уровнем изучаемых маркеров и интенсивностью аккумуляции РФП в патологических очагах при сканировании. До начала лечения коэффициент корреляции составлял от 0,58 до 0,80, после лечения – 0,43–0,70. Наиболее сильная корреляционная связь получена для маркера PINP [10].

Очевидно, что контроль эффективности терапии БФ и у пациентов с БП возможен не только с помощью рентгенографии, но с помощью более высокочувствительных к терапии маркеров костного метаболизма и остеосцинтиграфии. Следует отметить, что в 15–20 % случаев изменения в костях при болезни Педжета не распознаются на рентгенограммах, но выявляются на скинтиграммах [11]. При сканировании скелета в ~40 % случаев обнаруживаются бессимптомные изменения в костях хотя бы у одного из родственников первой степени родства пациентов с БП [3].

Гибридная визуализация ОФЭКТ/РКТ позволяет интерпретировать сложные клинические случаи, базируясь на методах функциональной и анатомо-структурной визуализации. В литературе сведений о таком режиме визуализации БП крайне мало [15, 16].

Заключение

Сканирование скелета у пациентов с БП имеет важное и недооценённое на сегодняшний день значение. По данным ОСГ возможно оценивать распространённость процесса и контролировать активность заболевания в процессе лечения. У пациентов с под-

твержденным диагнозом БП целесообразно проводить скрининговые исследования ближайших родственников. ОСГ для этой цели представляется наиболее перспективной и высокочувствительной методикой. Низкая специфичность ОСГ может быть компенсирована возможностями гибридной визуализации – ОФЭКТ/РКТ, которая должна выполняться после сканирования в режиме «всё тело» для уточнения структурных изменений костей по данным РКТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Seton M. Paget's disease: epidemiology and pathophysiology // *Curr. Osteoporos. Rep.* 2008. Vol. 6. № 4. P. 125–129.
2. Healy G.M., Woods C., Heffernan E., McKenna M.J. Paget's disease of bone: progress towards remission and prevention // *Ir. Med. J.* 2015. Vol. 108. № 10. P. 316–317.
3. Haslam S.I., Van Hul W., Morales-Piga A. et al. Paget's disease of bone: evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q and for genetic heterogeneity // *J. Bone Mineral Res.* 1998. № 13. P. 911–917.
4. Корсакова Ю.Л. Болезнь Педжета: современные методы лечения // *Современная ревматология*. 2010. № 2. С. 11–17.
5. Cundy T., Rutland M.D., Naot D., Bolland M. Evolution of Paget's disease of bone in adults inheriting SQSTM1 mutations // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2015. Vol. 83. № 3. P. 315–319.
6. Katayama Y., Kohso K., Nishimura A. et al. Detection of measles virus mRNA from autopsied human tissues // *J. Clin. Microbiol.* 1998. Vol. 36. № 1. P. 299–301.
7. Родионова С.С., Колондаев А.Ф. Болезнь Педжета. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 54 с.
8. Theodorou D.J., Theodorou S.J., Kakitsubata Y. Imaging of Paget disease of bone and its musculoskeletal complications: review // *AJR Amer. J. Roentgenol.* 2011. Vol. 196. Suppl. 6. P. 64–75.
9. Миненков Г.О., Шалабаев Б.Д. Компьютерно-томографические критерии диагностики вариабельных проявлений болезни Педжета в костях мозгового и лицевого черепа // *Вестник рентгенол. и радиол.* 2012. № 4. С. 56–58.
10. Al Nofal A.A., Altayar O., BenKhadra K., Qasim Agha O.Q. et al. Bone turnover markers in Paget's disease of the bone: a systematic review and meta-analysis // *Osteoporos. Int.* 2015. Vol. 26. № 7. P. 1875–1891.
11. Vellenga C.J., Bijvoet O.L., Pauwels E.K. Bone scintigraphy and radiology in Paget's disease of bone: a review // *Amer. J. Physiol. Imaging.* 1988. № 3. P. 154–168.
12. Balani A., Marda S.S. Images in clinical medicine. Paget's Disease of Bone // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 13. P. 1264–1276.
13. Рожинская Л.Я. Болезнь Педжета // *Остеопороз и остеопатии*. 2007. Т. 2. № 2. С. 29–31.
14. Кутин А.А. Поздняя диагностика болезни Педжета // *Клиническая практика*. 2010. Т. 2. № 2. С. 37–40.
15. Farid K., Caillat-Vigneron N. SPECT-CT improves the identification of Paget's disease of bone // *Joint Bone Spine*. 2010. Vol. 77. № 4. P. 370–371.
16. IAEA. Atlas of Skeletal SPECT/CT Clinical Images. IAEA Human Health Series № 34. – IAEA. Vienna. 2016. P. 12–13.

DOI 10.12737/article_5927fdaf3ad417.71072643

SPECT/CT in the Diagnosis of Paget's Disease (Clinical Case)**A.S. Krylov, A.B. Bludov, A.D. Ryzhkov, S.V. Shiryaev, M.O. Goncharov**

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Moscow, Russia. E-mail: krilovas@rambler.ru

A.S. Krylov – PhD Med., Radiologist, member of the European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EANMMI)
 A.B. Bludov – PhD Med., Researcher; A.D. Ryzhkov – Dr. Sc. Med., Senior Researcher; S.V. Shiryaev – Dr. Sc. Med., Head of Lab.,
 President of the OSML, Member of the European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EANMMI), Member of the
 American College of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (ACNMMI), Member of the Society of Nuclear Medicine and Molecular
 Imaging (SNMMI); M.O. Goncharov – Radiologist

Abstract

This article describes the clinical case of diagnosis of Paget's disease in asymptomatic patients using hybrid imaging modality SPECT/CT. The literature data of Paget's disease diagnosis using SPECT/CT are rare.

Paget's disease is a disease of unknown etiology, which can affect one or more bones. The essence of the process lies in the pathological bone restructuring, characterized by continuous change in processes of resorption and osteosynthesis in the same bone structure. Pathophysiologically Paget's disease is characterized by three successive phases: 1) the initial stage or osteolytic destruction; 2) an intermediate stage or a stage of mixed bone destruction characterized by a combination of osteolytic areas with increasing osteosclerosis; 3) stabilization or a stage of osteosclerosis with increasing density of the affected bone due to its rough trabecular conversion.

In the diagnosis of Paget's disease radionuclide scanning is a highly sensitive but low specific method, while the hybrid imaging method of SPECT/CT is characterized by high sensitivity and specificity, allowing at the same time to quantify the activity of the process and estimate structural changes in the bone with the possibility of differential diagnosis with other pathological processes.

Key words: SPECT/CT, Paget's disease, bone scan, clinical case

REFERENCES

- Seton M. Paget's disease: epidemiology and pathophysiology // Curr. Osteoporos. Rep. 2008. Vol. 6. № 4. P. 125–129.
- Healy G.M., Woods C., Heffernan E., McKenna M.J. Paget's disease of bone: progress towards remission and prevention // Ir. Med. J. 2015. Vol. 108. № 10. P. 316–317.
- Haslam S.I., Van Hul W., Morales-Piga A. et al. Paget's disease of bone: evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q and for genetic heterogeneity // J. Bone Mineral Res. 1998. № 13. P. 911–917.
- Korsakova Yu.L. Paget's disease: current treatment modalities // Modern Rheumatol. J. 2010. № 2. P. 11–17. (In Russian).
- Cundy T., Rutland M.D., Naot D., Bolland M. Evolution of Paget's disease of bone in adults inheriting SQSTM1 mutations // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2015. Vol. 83. № 3. P. 315–319.
- Katayama Y., Kohso K., Nishimura A. et al. Detection of measles virus mRNA from autopsied human tissues // J. Clin. Microbiol. 1998. Vol. 36. № 1. P. 299–301.
- Rodionova S.S., Kolondaev A.F. Paget's disease. – M.: GEOTAR Media, 2008. 54 pp. (In Russian).
- Theodorou D.J., Theodorou S.J., Kakitsubata Y. Imaging of Paget disease of bone and its musculoskeletal complications: review // AJR Amer. J. Roentgenol. 2011. Vol. 196. Suppl. 6. P. 64–75.
- Minenkov G.O., Shalabayev B.D. Computed tomographic criteria for the diagnosis of variable manifestations of Paget's disease in the cerebral cranium and facial bones // Vestnik Rentgenologii i Radiologii. 2012. № 4. P. 56–58. (In Russian).
- Al Nofal A.A., Altayar O., BenKhadra K., Qasim Agha O.Q. et al. Bone turnover markers in Paget's disease of the bone: A Systematic review and meta-analysis // Osteoporos. Int. 2015. Vol. 26. № 7. P. 1875–1891.
- Vellenga C.J., Bijvoet O.L., Pauwels E.K. Bone scintigraphy and radiology in Paget's disease of bone: a review // Amer. J. Physiol. Imaging. 1988. № 3. P. 154–168.
- Balani A., Marda S.S. Images in clinical medicine. Paget's Disease of Bone // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 13. P. 1264–1276.
- Rozhinskaja L.Ja. Paget's disease // Osteoporosis and osteopathy. 2007. Vol. 2. № 2. P. 29–31. (In Russian).
- Kutin A.A. Late diagnosis of Paget's disease // Clinical practice. 2010. Vol. 2. № 2. P. 37–40. (In Russian).
- Farid K., Caillat-Vigneron N. SPECT-CT improves the identification of Paget's disease of bone // Joint Bone Spine. 2010. Vol. 77. № 4. P. 370–371.
- IAEA. Atlas of Skeletal SPECT/CT Clinical Images. IAEA Human Health Series № 34. – IAEA. Vienna. 2016. P. 12–13.

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. II. 804 с.

В сборнике представлены статьи по пяти направлениям: радиационная гигиена, радиационная медицина, экспериментальная радиобиология, патологическая анатомия, а также радиационная эпидемиология и медицинская статистика.

В первом разделе рассматриваются физические аспекты радиобиологии и радиационной медицины, поднимаются вопросы защиты от ионизирующих излучений, характеризуются санитарно-гигиенические условия труда персонала, работающего с радиационными источниками и некоторые другие.

В разделе радиационной медицины подробно описаны профессиональные заболевания, развивающиеся вследствие острого и хронического лучевого воздействия, а также инкорпорации радиоактивных веществ, в частности в виде преимущественного поражения органов дыхания и кроветворной системы.

В экспериментальном разделе радиобиологии описаны комплексные клинико-физиологические и патоморфологические реакции организма на различные дозы острого и хронического облучения, обсуждаются вопросы радиозащитной и лечебной эффективности различных лекарственных средств.

В разделе патологической анатомии анализируется патоморфология различных форм острой лучевой болезни, вызванной равномерным и неравномерным распределением дозы внешнего гамма- и гамма-нейтронного излучения по телу. На основе экспериментального изучения патогенеза форм острой лучевой болезни выявлены основные закономерности ее развития.

В разделе радиационной эпидемиологии представлены результаты наблюдения за состоянием здоровья работников, обслуживающих предприятия атомной промышленности, анализируется структура причин смерти больных хронической лучевой болезнью. Обсуждаются вопросы методологии и эпидемиологического изучения радиационного карциногенеза.

Книга в двух томах представляет интерес для радиобиологов, радиологов, специалистов по радиационной гигиене, врачей-профпатологов и цеховых врачей медико-санитарных частей.

Второй том книги представлен на сайте журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» <http://www.medradiol.ru>, в разделе «Новые публикации».

**Избранные материалы
«БЮЛЛЕТЕНЯ
РАДИАЦИОННОЙ
МЕДИЦИНЫ»**

Том II

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.