

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО (ФМБА РОССИИ)
FEDERAL MEDICAL BIOLOGICAL AGENCY (THE FMBA OF RUSSIA)

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2018

Том 63

№ 2

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

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.
The journal is included in the list of VAK (Higher Attestation Commission) of the leading
peer-reviewed scientific journals recommended for publication of the results of thesis works

Журнал вошел в международную библиографическую базу данных Scopus
и в Перечень Russian Science Citation Index (RSCI), размещенный на платформе Web of Science
The journal entered the bibliographic database Scopus
and the Russian Science Citation Index (RSCI), hosted on the Web of Science platform

Москва
Moscow

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 (Print)

ISSN 2618-9615 (Online)

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; И.П. Коренков – д.б.н., к.т.н., проф.;
А.Н. Котеров – д.б.н.; М. Марков – PhD, проф., США; 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., Санкт-Петербург; М.И. Балонов – д.б.н., проф., Санкт-Петербург;
А.Х. Гонзалес – академик, представитель 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 – д.м.н., проф., академик РАН;
П.К. Казымбет – д.м.н., проф., Казахстан; Н.М. Оганесян – д.м.н., проф., Армения;
М. Пинак – член МАГАТЭ; А.В. Рожко – д.м.н., доцент, Белоруссия; 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@yandex.ru

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

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814

Подписано в печать 04.04.2018. Формат 60 × 88/8

Печать офсетная. 11,5 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 (Print)

ISSN 2618-9615 (Online)

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.; I. P. Korenkov – Dr. Sc. Biol., PhD Tech., Prof.; A. N. Koterov – Dr. Sc. Biol.;
M. Markov – Prof., USA; 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. Wrington 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.; 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., Armenia;
M. Pinak – Member of the IAEA; A. V. Rozhko – Dr. Sc. Med., Associate Prof., Belarus; 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@yandex.ru

The journal website: <http://www.medradiol.ru>

The annual subscription index Agency “Rospechat” – 71814

Signed to print 04.04.2018. Format 60 × 88/8

Offset printing. 11,5 conv. printed sheet. 1000 copies. Order #

Printed by SRC-FMBC

123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 2 – 2018

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Диоксид плутония-239 в легких. Сообщение 3: Разнонаправленность влияния витаминов А, С и бета-каротина на отдаленные последствия инкорпорации <i>И.К. Беляев, Е.С. Жорова, В.С. Калистратова, И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко</i>
	15	Зависимость массы тела от возраста для беспородных белых и восьми линий лабораторных крыс: синтетические исследования данных из экспериментальных работ и питомников в аспекте связи с радиочувствительностью. Некоторые характеристики вида «крыса» <i>А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, А.А. Вайнсон, А.П. Бирюков, А.С. Самойлов</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	18	Представление архивной информации о ликвидации последствий радиационных аварий на интернет-портале <i>И.А. Курпиянова, М.Н. Каткова</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	25	Математическая модель и программное обеспечение для прогнозирования вероятности летального исхода онкохирургических пациентов, подвергавшихся радиационному воздействию в условиях производства <i>Ю.Д. Удалов, И.В. Васильева, А.В. Гордиенко, С.А. Бахарев</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	33	Оценка риска и дозовых порогов при плутониевом пневмосклерозе <i>С.В. Осовец, Т.В. Азизова, Е.С. Григорьева</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	41	Остеосцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ в диагностике различных вариантов метастатического поражения костей <i>А.Д. Рыжков, А.С. Крылов, А.Б. Блудов, С.В. Ширяев</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	47	О некоторых методических вопросах исследования цитогенетических эффектов у пациентов со злокачественными новообразованиями при нейтронной терапии на циклотроне У-120 <i>В.А. Лисин</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	55	Методика стыковки полей при тотальном облучении тела с использованием технологии томотерапии <i>А.А. Логинова, Д.А. Товмасын, А.П. Черняев, С.М. Варзарь, Д.А. Кобызева, А.В. Нечеснюк</i>
	62	Оценка неопределенности ОБЭ рентгеновского излучения, связанной с определением поглощенной дозы в радиобиологических экспериментах <i>А.В. Белоусов, Г.А. Крусанов, А.П. Черняев</i>
РЕЦЕНЗИЯ	70	Рецензия на монографию «Лучшие зарубежные практики вывода из эксплуатации ядерных установок и реабилитации загрязненных территорий». Том 1 и 2. Под редакцией И.И. Линге и А.А. Абрамова <i>Н.К. Шандала, С.М. Киселёв, А.С. Самойлов</i>
	73	Рецензия на учебник «Радиационная гигиена». (Издание 5-е, дополненное и переработанное). Авторы: Л.А. Ильин, И.П. Коренков, Б.Я. Наркевич <i>И.Б. Ушаков</i>
ИНФОРМАЦИЯ	76	К выходу нового научно-технического журнала «Радиоактивные отходы». Главный редактор журнала «РАО» академик Л.А. Большов
ЮБИЛЕЙ	78	К 60-летию А.В. Важенина
НЕКРОЛОГ	80	Памяти В.Ф. Хохлова
БИБЛИОГРАФИЯ	81	Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность»
	85	Article Submission Guidelines for Publication in the Journal «Medical Radiology and Radiation Safety»

CONTENTS No. 2 – 2018

RADIATION BIOLOGY	5	Dioxide Plutonium-239 in the Lung. Report 3: Different Effect of Vitamins A, C and β-carotene on the Long-term Consequences of Incorporation <i>I.K. Belyaev, E.S. Zhorova, V.S. Kalistratova, I.M. Parfenova, G.S. Tischenko</i>
	15	Dependence of Body Weight on Age for Random-Bred Albino Rat and for Eight Lines of Laboratory Rat: Synthetic Studies of Data from Experimental Works and Nurseries in Aspect of the Relationship with Radiosensitivity. Some Characteristics of Rat Species <i>A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, E.S. Zubenkova, A.A. Wainson, A.P. Biryukov, A.S. Samoylov</i>
RADIATION SAFETY	18	Presentation of Archival Information on the Overcoming the Consequences of Radiation Accidents through Internet-Portal <i>I.A. Kupriyanova, M.N. Katkova</i>
RADIATION MEDICINE	25	Mathematical Model and Software for Prognosis the of Probability of the Lethal Outcome of Oncosurgical Patients Exposed to Radiation Exposure in the Conditions of Production <i>Yu.D. Udalov, I.V. Vasilyeva, A.V. Gordienko, S.A. Bakharev</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	33	Risk Assessment and Dose Thresholds at the Plutonium Pnevmosclerosis <i>S.V. Osovets, T.V. Azizova, E.S. Grigoryeva</i>
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	41	Osteoscintigraphy and SPECT/CT in the Diagnosis of Various Variants of Bone Metastases <i>A.D. Ryzhkov, A.S. Krylov, A.B. Bludov, S.V. Shiryayev</i>
RADIATION THERAPY	47	On Some Methodological Issues of Studying Cytogenetic Effects in Cancer Patients Treated with Neutron Therapy Using U-120 Cyclotron <i>V.A. Lisin</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	55	Field Junction Technique for Helical Tomotherapy-Based Total Body Irradiation <i>A.A. Loginova, D.A. Tovmasian, A.P. Chernyaev, S.M. Varzar, D.A. Kobyseva, A.V. Nechesnyuk</i>
	62	Estimation of the X-rays RBE Uncertainty Related to Determination of Absorbed Dose in Radiobiological Experiments <i>A.V. Belousov, G.A. Krusanov, A.P. Chernyaev</i>
REVIEW	70	Review of the Monograph «Best Foreign Practices of Decommissioning of Nuclear Facilities and Rehabilitation of Contaminated Areas», Volume 1 and 2. Edited by I.I. Linge and A.A. Abramov <i>N.K. Shandala, S.M. Kiselev, A.S. Samoylov</i>
	73	Review of the Textbook «Radiation hygiene» (5th edition, revised and supplemented). Authors: L.A. Ilyin, I.P. Korenkov, B.Ya. Narkevich <i>I.B. Ushakov</i>
INFORMATION	76	To the Launch of a New scientific and technical journal «Radioactive waste». Editor-in-chief of the journal «RAO»: L.A. Bolshov, Academician of RAS
JUBILEE	78	On the 60th Anniversary of A.V. Vazhenin
COMMEMORATION	80	Commemoration of V.F. Khokhlov
BIBLIOGRAPHY	81	Article Submission Guidelines for Publication in the Journal «Medical Radiology and Radiation Safety» (In Russian)
	85	Article Submission Guidelines for Publication in the Journal «Medical Radiology and Radiation Safety» (In English)

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

ДИОКСИД ПЛУТОНИЯ-239 В ЛЕГКИХ. СООБЩЕНИЕ 3: РАЗНОНАПРАВЛЕННОСТЬ ВЛИЯНИЯ ВИТАМИНОВ А, С И БЕТА-КАРОТИНА НА ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ИНКОРПОРАЦИИ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: 9424159@bk.ru

И.К. Беляев – к.б.н., зав. лаб., с.н.с.; Е.С. Жорова – к.б.н., в.н.с., с.н.с.; В.С. Калистратова – д.м.н., в.н.с.; И.М. Парфенова – н.с., Г.С. Тищенко – н.с.

Реферат

Цель: Анализ экспериментальных материалов о влиянии L-аскорбиновой кислоты, ретинола пальмитата и β-каротина на отдаленные последствия внутрилегочной инкорпорации диоксида плутония-239.

Материал и методы: Диоксид плутония-239 вводили 628 белым нелинейным крысам-самцам однократно интратрахеально в количестве 100 кБк/кг массы тела. Рацион животных обогащали L-аскорбиновой кислотой, ретинола пальмитатом или синтетическим β-каротином. Подопытных животных наблюдали в течение всей жизни. Использованы радиометрические, гистологические и статистические методы исследования. Показателями патологии органа дыхания служили воспалительные, склеротические, предопухолевые и опухолевые изменения легких.

Результаты: Применение исследованных препаратов не повлияло на продолжительность жизни крыс с внутрилегочной инкорпорацией диоксида плутония-239 и на процесс формирования поглощенных доз. Выявлено разнонаправленное влияние витаминов А, С и β-каротина на отдаленные последствия внутрилегочной инкорпорации $^{239}\text{PuO}_2$. Витамин А и β-каротин активизировали склеротические процессы в органе дыхания, причем витамин А в большей степени, чем β-каротин. При обогащении рациона животных исследованными витаминными препаратами сохранилась закономерность увеличения количества крыс с опухолями, локализованными в легких. С возрастанием поглощенной дозы от диоксида плутония в диапазоне доз от 30 до 200 Гр отмечено как положительное, так и негативное влияние на радиационный канцерогенез или отсутствие эффекта в зависимости от поглощенной дозы.

Выводы: Витамин А и β-каротин стимулируют развитие пневмосклероза у интактных и пораженных $^{239}\text{PuO}_2$ крыс. Применение витаминов А, С и β-каротина оказало разнонаправленное (благоприятное и негативное) действие на формирование опухолей легких, индуцированных $^{239}\text{PuO}_2$, в различных диапазонах поглощенных доз. В исследованных формах, дозах и схемах назначения витамины А, С и β-каротин не могут быть рекомендованы для профилактики спонтанных и индуцированных $^{239}\text{PuO}_2$ патологических изменений легких.

Ключевые слова: диоксид плутония-239, интратрахеальное введение, крысы, легкие, отдаленные последствия, витамин С, витамин А, β-каротин

Поступила: 11.05.2017. Принята к публикации: 12.02.2018

Введение

Основным путем снижения риска ранних и отдаленных последствий воздействия на организм радиоактивных веществ остается ускорение их выведения из органов и тканей, в результате чего достигается снижение поглощенных радиационных доз. До настоящего времени в арсенале медицины отсутствуют эффективные средства и способы ускорения выведения из организма ряда труднорастворимых радиоактивных соединений (в т.ч. $^{239}\text{PuO}_2$).

Установлено, что ионизирующее облучение вызывает уменьшение содержания витаминов в организме, в т.ч. при внутрилегочном поступлении диоксида плутония-239 [1]. Наблюдается снижение содержания аскорбиновой кислоты в крови и тканях облученных животных при разных условиях экспериментов, сроках облучения и большом диапазоне доз. Имеются литературные данные об уменьшении усвоения каротина и разрушении ретинола в организме облученных животных, а экзогенная витаминизация способствует повышению радиорезистентности [2].

Данные обстоятельства свидетельствуют о целесообразности апробации использования витаминных препаратов в качестве средств неспецифической профилактики отдаленных последствий внутрилегочной инкорпорации $^{239}\text{PuO}_2$.

Вместе с тем, в отечественных и зарубежных экспериментальных и эпидемиологических исследованиях получены неоднозначные результаты модификации

витаминными препаратами отдаленных последствий, вызванных внешним облучением и инкорпорацией радионуклидов, а именно как отсутствие, так и наличие профилактического эффекта или увеличение частоты патологических изменений [3–7]. Как положительное, так и отрицательное влияние β-каротина на отдаленные последствия было получено при инкорпорации соединений ^{90}Sr [8, 9], ^{238}Pu [10], ^{131}I [11, 12].

Целью настоящей работы является анализ экспериментальных материалов о влиянии L-аскорбиновой кислоты, ретинола пальмитата (РП) и β-каротина (БК) на отдаленные последствия внутрилегочной инкорпорации $^{239}\text{PuO}_2$.

Материал и методы

Исследования выполнены на 628 белых нелинейных крысах-самцах в возрасте 2–2,5 мес. Диоксид плутония-239 с размерами частиц 1–2 мкм получен прокаливанием оксалата плутония при 600 °С [13]. Содержание примесного ^{241}Am составляло 1,2 % общей α-активности. Суспензию $^{239}\text{PuO}_2$ в дистиллированной воде вводили крысам однократно интратрахеально с помощью шприца и изогнутого металлического зонда с оливообразным утолщением на конце в объеме 0,2 мл в количестве 100 кБк/кг массы тела.

Обогащение рациона животных осуществлялось через 20 или 200 сут после внутрилегочной инкорпорации $^{239}\text{PuO}_2$ в течение всей жизни:

- L-аскорбиновой кислотой (витамин С) при свободном доступе к ее 0,07 % раствору в питьевой воде (доза превышала лечебную, рекомендованную для человека (0,5 г/сут) в 3,5 раза [14];
- синтетическим β -каротином (БК) в форме пасты с 30 % содержанием БК на основе подсолнечного масла с добавлением 5 % пальмитиновой кислоты, стабилизированным антиоксидантами – БОТ (бутилоксилолуол-2,6-ди-третбутил-4-метилфенол) и БОА (4,4'-тиобис (6-третбутил-3-метил-фенил) из расчета соответственно 2,8 и 5,6 мг на 1 г БК, 3 раза в нед через день с творогом в дозе 1 или 0,1 мг/крысу. На основании отсутствия достоверных различий в эффективности применения БК в дозировках 1,0 и 0,1 мг/крысу группы объединили;
- ретинола пальмитатом (витамин А) (5,5 % раствор в масле перорально в дозе 714 МЕ/крысу в объеме 0,2 мл 1 раз в месяц. Использованная доза витамина А соответствует рекомендованной для человека [14].

Количественное содержание $^{239}\text{PuO}_2$ в легких животных определяли по примесному ^{241}Am на спектрометре Gamma-Трас. Поглощенные дозы на легкие были рассчитаны за время жизни каждой крысы после введения $^{239}\text{PuO}_2$ на основе кривых легочного клиренса согласно модифицированному уравнению [15, 16] с учетом наличия трех эффективных периодов полувыведения радионуклида.

На основании отсутствия достоверных различий по средней продолжительности жизни, по поглощенным в легких дозам и показателям патологии легких между экспериментальными группами неотложного (через 20 сут) и отсроченного (через 200 сут) назначения витаминных препаратов указанные группы для дальнейшего анализа объединили.

Животных наблюдали в течение всей жизни. Исследовали показатели патологии легких животных, переживших 200 сут после введения $^{239}\text{PuO}_2$. Павших крыс вскрывали. Для гистологического исследования фрагменты легких крыс фиксировали в 10 % нейтральном формалине, подвергали обычной гистологической обработке с заливкой в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Экспериментально установлено, что у крыс при интратрахеальном введении $^{239}\text{PuO}_2$ распределение индивидуальных поглощенных доз приближается к логарифмически нормальному, а продолжительности жизни – к распределению « χ -квадрат». Все показатели характеризуются существенным разбросом [13]. В связи с этим для определения продолжительности жизни рассчитывали среднюю гармоническую, а для поглощенных доз в легких – среднюю геометрическую величины [17]. Анализ патологических последствий внутрилегочной инкорпорации диоксида плутония проводили по группам, сформированным на основании индивидуальных поглощенных доз по принципу перекрывающихся повторных выборок с возвращением вариант в генеральную совокупность [18].

Для оценки статистической значимости полученных результатов использовали критерии Стьюдента,

χ^2 , двусторонний критерий Фишера, Шеллинга–Вольфейля и критерий знаков [19]. Для обработки данных использовали пакет прикладной статистики в составе Microsoft Office Excel 2003 и пакет программ «Статистика» версии 6.

Результаты и обсуждение

Длительное потребление витаминов С, А и БК интактными крысами не повлияло на продолжительность жизни животных (табл. 1).

Выявлено статистически значимое увеличение количества крыс со склеротическими изменениями паренхимы легких в группах крыс, получавших витамин А и БК (рис. 1, табл. 1).

У крыс, получавших витаминные препараты, реже встречались гиперпластические изменения эпителия бронхов и альвеол, а также лимфоидной ткани легкого. Достоверно реже наблюдалась гиперплазия бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани – у 24 % интактных крыс и у 6 % крыс, потреблявших БК или витамин А.

В группе интактных крыс обнаружены опухоли легкого эпителиального генеза – плоскоклеточный (2 %) и анапластический (9 %) рак. Из 38 крыс, получавших витамин С, в 1 случае выявлен плоскоклеточный рак и в 1 – аденокарцинома. У крыс, получавших БК и витамин А, опухоли эпителиального генеза отсутствовали. Из новообразований, локализованных в легких, значительную часть составляли опухоли лимфоидной и кроветворной тканей – лимфосаркомы и лейкозы. Их общая частота составила 11 % у интактных крыс и 13 % при применении витамина С и БК. Потребление витамина А увеличило количество крыс с гематосаркомками до 24 % за счет возникновения лимфосарком (табл. 1).

На суммарную частоту всех типов опухолей легкого потребление исследованных препаратов статистически значимого влияния не оказало. Количество крыс с опухолями, локализованными в легких, в сравниваемых экспериментальных группах составило 13–24 %.

В эксперименте с длительным применением витаминов С, А и БК после интратрахеального введения крысам диоксида плутония установлено отсутствие влияния исследованных витаминных препаратов на метаболизм двуокиси плутония-239, описанный нами ранее в сообщении 1 [20]. Характер и неравномерность внутрилегочного распределения $^{239}\text{PuO}_2$, параметры легочного клиренса диоксида плутония и кинетика

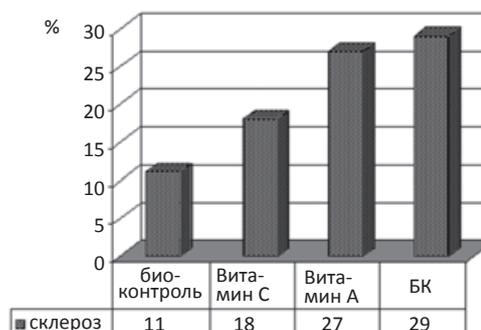


Рис. 1. Частота пневмосклерозов у интактных и получавших витаминные препараты крыс

Таблица 1

Влияние витаминов С и А и β-каротина на патологические изменения легких интактных крыс

Показатель	Количество крыс с данным видом патологии легких								
	Биоконтроль		Витамин С		β-каротин		Витамин А		
Количество обследованных крыс	44		38		31		33		
Продолжительность жизни, сут	633±146		590±178		557±204		648±180		
Частота	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Воспалительные заболевания легких	34	77	27	71	29	94	29	83	
Пневмосклероз	5	11	7	18	9	29*	9	27*	
Лимфоидная ткань	гипоплазия	0	0	0	0	1	3	2	6
	гиперплазия	11	24	5	13	2	6*	2	6*
Гиперплазия эпителия бронхов	10	23	3	8	6	19	3	9	
Плоскоклеточная метаплазия эпителия	2	5	0	0	1	3	1	3	
Количество крыс с опухолями эпителиальных тканей:	4	9	2	5	0	0	0	0	
плоскоклеточным раком	1	2	1	3	0	0	0	0	
аденокарциномами	0	0	1	3	0	0	0	0	
анапластическим раком	4	9	0	0	0	0	0	0	
С опухолями лимфоидной и кроветворной ткани:	5	11	5	13	4	13	8	24	
лимфосаркомами	3	7	5	13	3	10	8	24	
лейкозами	2	5	0	0	1	3	0	0	
Число крыс с опухолями	9	20	8	21	4	13	8	24	

Примечание: ± – стандартное отклонение;

* – различия по отношению к биоконтролю по критерию Шеллинга-Вольфеля статистически значимы при $p \geq 0,05$

очищения трахеи и долей легких крыс от радионуклида в группах контрольных и опытных животных не отличались. По динамике содержания $^{239}\text{PuO}_2$ в легких и в регионарных лимфоузлах, значениям периодов эффективного полувыведения (Т) и долей (С) вклада экспонент выведения из легких диоксида плутония различия между группами отсутствовали.

Применение исследованных препаратов не оказало существенного влияния на формирование поглощенных доз в легких и продолжительность жизни крыс, получивших интратрахеально $^{239}\text{PuO}_2$. Статистически значимым по сравнению с контролем оказалось увеличение частоты пневмосклерозов в группе животных, потреблявших витамин А. При обогащении рациона

питания витамином А частота пневмосклероза возросла с 46 % в контроле (только $^{239}\text{PuO}_2$) до 67 % (табл. 2).

В связи с большим разбросом значений индивидуальных поглощенных доз анализ влияния длительного применения витаминов А, С и БК на патологию легких крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$ проводили по группам, сформированным на основании индивидуальных поглощенных доз по принципу перекрывающихся повторных выборок. Сравнительный анализ показал зависимость всех типов изменений легких от поглощенной дозы.

Частота склеротических изменений легких после инкорпорации $^{239}\text{PuO}_2$ в диапазоне средних поглощенных доз от 32 до 212 Гр возрастала от 38 до 56 %.

Таблица 2

Влияние витаминов С и А и β-каротина на патологические изменения легких крыс, получивших однократно интратрахеально $^{239}\text{PuO}_2$

Показатель	Количество крыс с данным видом патологии легких								
	$^{239}\text{PuO}_2$		$^{239}\text{PuO}_2$ + витамин С		$^{239}\text{PuO}_2$ + β-каротин		$^{239}\text{PuO}_2$ + витамин А		
Количество обследованных крыс	194		96		109		83		
Продолжительность жизни, сут	547±135		535±138		525±124		554±139		
Поглощенная в легких доза, Гр	84±82		79±48		102±63		77±61		
Диапазон доз, Гр	0,2÷419		0,2÷419		21÷346		17÷282		
Частота	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Воспалительные заболевания легких	172	88	81	84	97	89	79	95	
Пневмосклероз	90	46	36	38	62	57	56	67*	
Лимфоидная ткань	гипоплазия	13	7	6	6	3	3	8	10
	гиперплазия	32	16	14	15	14	13	17	20
Гиперплазия эпителия бронхов	35	18	23	24	22	20	20	24	
Плоскоклеточная метаплазия эпителия	11	6	9	9	6	6	4	5	
Количество крыс с опухолями эпителиальных тканей:	80	41	40	42	39	36	27	33	
плоскоклеточным раком	44	23	17	18	16	15	13	16	
аденокарциномами	48	25	23	24	27	25	16	19	
анапластическим раком	12	6	5	5	3	3	2	2	
С опухолями лимфоидной и кроветворной ткани:	21	11	8	8	14	13	10	12	
лимфосаркомами	15	8	7	7	10	9	5	6	
лейкозами	6	3	2	2	5	5	3	4	
Фибросаркомы	3	1,5	5	5	0	0	0	0	
Число крыс с опухолями	98	51	48	50	48	44	35	42	

Примечание: ± – стандартное отклонение;

* – различия по отношению к контролю по двустороннему критерию Фишера статистически значимы при $p \geq 0,05$

Таблица 3

Влияние витаминов С и А и β-каротина на патологические изменения в легких крыс – носителей $^{239}\text{PuO}_2$ в зависимости от поглощенной дозы

Показатель	Количество крыс с данным видом патологии легких					
	Средняя доза, Гр	32	60	87	128	212
Склеротические изменения легких						
$^{239}\text{PuO}_2$		17/45(38)	19/45(42)	22/45(49)	23/45(51)	25/45(56)
+ витамин С		2/9(22)	15/45(33)	15/45(33)	18/39(46)	5/7(71)
+ β-каротин		2/4(50)	24/38(63)	23/41(56)	26/46(57)	15/21(71)
+ витамин А		8/15(53)	28/45(62)	34/44(77)*	28/35(80)*	9/12(75)
Опухоли легких						
$^{239}\text{PuO}_2$		20/45(44)	21/45(47)	18/45(40)	25/45(56)	31/45(69)
+ витамин С		3/9(33)	17/45(38)	21/45(47)	26/39(67)	7/7(100)
+ β-каротин		1/4(25)	19/38(50)	21/41(51)	19/46(41)	12/21(57)
+ витамин А		5/15(33)	15/45(33)	19/44(43)	19/35(54)	8/12(67)
Опухоли эпителиального генеза						
$^{239}\text{PuO}_2$		13/45(29)	15/45(33)	15/45(33)	25/45(56)	28/45(62)
+ витамин С		2/9(22)	12/45(27)	19/45(42)	23/39(59)	7/7(100)
+ β-каротин		1/4(25)	13/38(34)	17/41(41)	15/46(33)	10/21(48)
+ витамин А		2/15(13)	11/45(24)	15/44(34)	15/35(43)	8/12(67)
Аденокарциномы						
$^{239}\text{PuO}_2$		8/45(18)	6/45(13)	7/45(16)	16/45(36)	23/45(51)
+ витамин С		1/9(11)	8/45(18)	12/45(27)	12/39(31)	5/7(71)
+ β-каротин		1/4(25)	8/38(21)	8/41(20)	11/46(24)	7/21(33)
+ витамин А		1/15(7)	3/45(7)	9/44(20)	12/35(34)	6/12(50)
Плоскоклеточный рак						
$^{239}\text{PuO}_2$		6/45(13)	12/45(27)	8/45(18)	13/45(29)	12/45(27)
+ витамин С		1/9(11)	5/45(11)	7/45(16)	10/39(26)	2/7(29)
+ β-каротин		0/4(0)	7/38(18)	11/41(27)	5/46(11)*	4/21(19)
+ витамин А		1/15(7)	8/45(18)	7/44(16)	5/35(14)	3/12(25)
Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани						
$^{239}\text{PuO}_2$		9/45(20)	6/45(13)	4/45(9)	2/45(4)	4/45(9)
+ витамин С		2/9(22)	5/45(11)	2/45(4)	2/39(5)	1/7(14)
+ β-каротин		1/4(25)	7/38(18)	4/41(10)	6/46(13)	2/21(10)
+ витамин А		3/15(20)	4/45(9)	4/44(9)	6/35(17)	2/12(17)
Множественные опухоли легких						
$^{239}\text{PuO}_2$		3/45(7)	5/45(11)	2/45(4)	8/45(18)	14/45(31)
+ витамин С		1/9(11)	4/45(9)	2/45(4)	4/34(10)	3/7(43)
+ β-каротин		1/4(25)	4/38(11)	4/41(10)	4/46(9)	2/21(10)*
+ витамин А		0/15(0)	2/45(4)	2/44(5)	4/35(11)	3/12(25)

Примечание: В числителе количество крыс с данным видом патологии, в знаменателе количество крыс в группе, в скобках – %.

* – различия по отношению к контролю по двустороннему критерию Фишера статистически значимы при $p \geq 0,05$

Тенденция увеличения частоты пневмосклерозов с повышением поглощенной дозы имела место во всех экспериментальных группах. Назначение витамина А статистически значимо увеличило частоту пневмосклерозов по сравнению с контролем при средних поглощенных дозах 87 и 128 Гр с 49 и 51 % до 77 и 80 % соответственно.

Анализ зависимости частоты возникновения пневмосклерозов от поглощенной дозы с применением критерия знаков показал, что частота пневмосклерозов по сравнению с контролем при назначении:

- витамина С – снизилась на ~10 % в диапазоне поглощенных доз в легких 48–130 Гр;
- БК – возросла на ~12 % в диапазоне поглощенных доз 32–212 Гр;
- витамина А – возросла на ~20–30 % в диапазоне поглощенных доз 70–200 Гр.

При дозах 60, 87 и 128 Гр в группах крыс, получавших витамин А или БК, пневмосклерозы возникали чаще, чем у животных, потреблявших витамин С (табл. 3, рис. 2).

Как в контроле, так и в группах с применением витаминных препаратов при увеличении поглощенной дозы наблюдалось повышение частоты гиперпла-

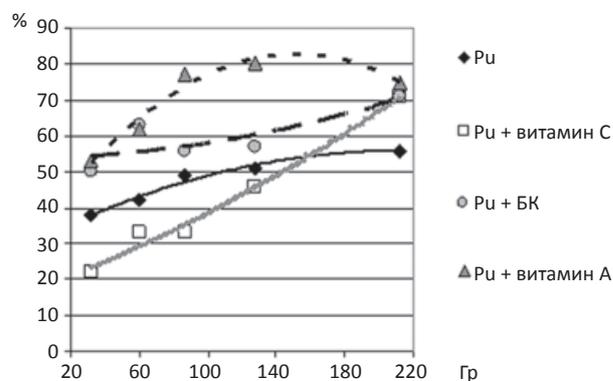


Рис. 2. Влияние витаминов С, А и β-каротина на частоту развития пневмосклерозов в легких крыс после внутритрахеального введения $^{239}\text{PuO}_2$. По оси абсцисс – средняя геометрическая величина поглощенной дозы в легких к моменту гибели доза, Гр. По оси ординат – частота пневмосклерозов, %

стических изменений эпителия бронхов. Введение витаминных препаратов в рацион крыс, получивших интратрахеально диоксид плутония, существенно не повлияло на частоту развития гиперпластических и метапластических изменений эпителия альвеол и бронхов в исследованном диапазоне поглощенных доз. При применении витамина А отмечено достоверное, согласно критерию знаков, превышение уровня контроля частоты гиперплазии эпителия бронхов на ~10–15 % в интервале поглощенных доз от 60 до 140 Гр.

Потребление животными витаминных препаратов не изменило закономерность увеличения количества крыс с опухолями, локализованными в легких, при возрастании поглощенной дозы от диоксида плутония. С увеличением поглощенной дозы от 30 до 200 Гр количество крыс с опухолями легких возросло в контроле с 44 до 69 %, при потреблении витамина С – с 33 до 100 %, БК – с 25 до 57 % и витамина А – с 33 до 67 %.

Анализ материалов с применением критерия знаков со статистической значимостью показал, что при применении витамина С в диапазоне поглощенных доз от 45 до 65 Гр опухоли возникали на ~6 % реже, а в диапазоне 95–130 Гр на 10–15 % чаще, чем у контрольных животных, и при дозе 128 Гр – на 26 % чаще, чем у крыс, получавших БК. Полученная закономерность обусловлена опухолями эпителиального генеза (табл. 3).

Частота аденокарцином в диапазоне поглощенных доз от 32 до 212 Гр в контрольной группе возросла с 18 до 51 %. Между контрольной группой и группами крыс, получавших витаминные препараты, по количеству крыс с аденокарциномой различий не выявлено в соответствии с двойным критерием Фишера. При применении витамина А возрастание частоты образования аденокарцином соответственно дозе сохранялось и составило от 7 до 50 %. При применении витамина С статистически значимое по критерию знаков 5 % превышение уровня контроля отмечено в диапазоне доз 80–140 Гр. Эффект применения БК в зависимости от поглощенной дозы варьирует. При применении БК в диапазоне доз от 50 до 100 Гр выявлено 5–10 % превышение частоты возникновения аденокарцином по сравнению с контролем, тогда как в диапазоне доз от 150 до 250 Гр, наоборот, отмечен защитный эффект 15–30 % (табл. 3).

В группе крыс, получивших диоксид плутония, частота образования плоскоклеточного рака легких возросла с 13 до 27 % с увеличением поглощенной дозы с 32 до 212 Гр. В исследованных диапазонах поглощенных доз по частоте формирования плоскоклеточного рака легких крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$, получавших и не получавших витаминные препараты, достоверных различий по двойному критерию Фишера выявить не удалось.

Применение витамина А не привело к значимым изменениям частоты плоскоклеточного рака по сравнению с контролем. В легких крыс, получавших витамин С, плоскоклеточный рак обнаружен в 11 % случаев в группе с дозой 32 Гр и 29 % при дозе 212 Гр. Анализ материалов с применением критерия знаков позволил

выявить статистическую значимость снижения частоты плоскоклеточного рака на 10–15 % при применении витамина С в диапазоне поглощенных доз от 35 до 80 Гр.

При применении БК в группе со средней поглощенной дозой 128 Гр плоскоклеточный рак встречался достоверно реже, чем у крыс, получивших только $^{239}\text{PuO}_2$ (11 и 29 % соответственно). Обработка данных методом критерия знаков выявила статистически значимое сокращение частоты плоскоклеточного рака на 10–15 % в диапазоне доз 125–225 Гр (табл. 3).

Для анапластического рака дозовая зависимость не выявлена. В диапазоне доз 32–212 Гр его частота составляла в контроле 2–9 %, при применении витаминных препаратов – 0–14 %. Статистически значимые различия между сравниваемыми группами отсутствуют.

Опухоли соединительной ткани – фибросаркомы, отсутствующие у интактных животных, сформировались у 3 (1,5 %) и 5 (5 %) крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$ в контроле и с потреблением витамина С соответственно.

У крыс, получивших $^{239}\text{PuO}_2$, частота опухолей кроветворной (лейкозы) и лимфоидной (лимфо- и ретикулосаркомы) тканей с увеличением поглощенной дозы в легких с 32 до 212 Гр снижалась с 20 до 9 %. При назначении витаминных препаратов статистически значимых различий по двухстороннему критерию Фишера между контрольными и опытными группами во всем исследованном диапазоне доз не обнаружено. При потреблении витамина С сохраняется тенденция снижения частоты гематосарком с увеличением поглощенной дозы. Критерий знаков позволил выявить 5 % превышение частоты опухолей этого типа у крыс, получавших БК по сравнению с контролем при дозах 50–200 Гр. При применении витамина А зависимость частоты этих образований от дозы в исследованном диапазоне не отмечена. Анализ данных по критерию знаков выявил статистически значимое увеличение частоты образования гематосарком на ~10 % у крыс, получавших витамин А, по сравнению с контролем в диапазоне доз 140–200 Гр (табл. 3).

Оценка достоверности наблюдаемых различий по критерию знаков позволила выявить ряд статистически значимых различий и доказать разнонаправленность влияния витаминов С, А и БК на отдаленные последствия внутрилегочной инкорпорации $^{239}\text{PuO}_2$ (рис. 3).

Положительное или отрицательное влияние витаминных препаратов в различных диапазонах поглощенных доз показано на примерах общего количества опухолей при применении витамина С, аденокарцином в случае потребления БК и гематосарком при назначении витамина А. Как видно на графиках, в определенных диапазонах поглощенных доз имеет место то позитивное, то негативное действие витаминных препаратов на канцерогенез. Отклонение в сторону благоприятных или негативных эффектов при назначении исследованных препаратов составило ~10–30 % в определенных диапазонах поглощенных доз.

С увеличением поглощенной дозы меняется не только частота, но и спектр опухолей, локализован-

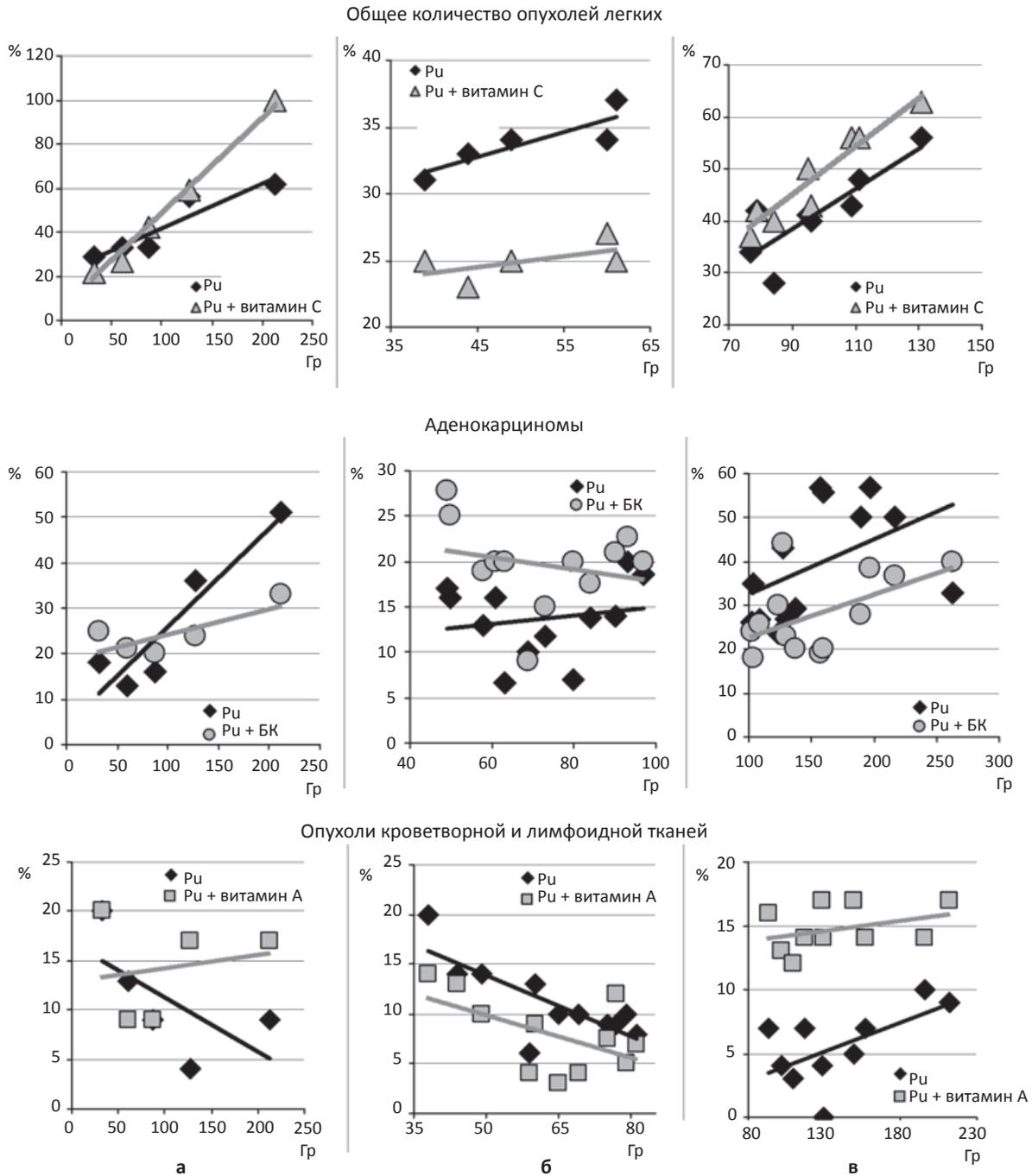


Рис. 3. Разнонаправленное действие витаминных препаратов. Анализ во всем диапазоне доз (а) и в указанных диапазонах (б, в) По оси абсцисс – поглощенная доза в легких к моменту гибели, Гр; по оси ординат – % от числа крыс в экспериментальной группе

ных в легких. На фоне возрастания общего количества опухолей увеличивается количество крыс с опухолями эпителиального генеза и уменьшается с гематосаркомами (рис. 4).

В легких крыс наблюдалось сочетание 2–3 опухолей различного типа. Опухолевые ткани различного генеза могли локализоваться в одном опухолевом узле или формировать собственные узлы. С увеличением поглощенной дозы с 32 до 212 Гр наблюдается увеличение количества крыс с множественными опухолями. В контрольной группе множественность опухолей возросла с 7 до 31 %, при применении витаминов С и А – с

11 до 43 % и с 4 до 25 % соответственно. Потребление БК в группах со средней поглощенной дозой 212 Гр статистически значимо снизило этот показатель по сравнению с контролем. В диапазоне доз от 140 до 260 Гр защитный эффект составил ~20 %.

Таким образом, общим для исследованных витаминных препаратов является разнонаправленность их действия в различных диапазонах поглощенных доз от инкорпорированного в легких крыс диоксида плутония-239.

В радиобиологических экспериментах при остром внешнем γ -облучении и внутреннем поражении окси-

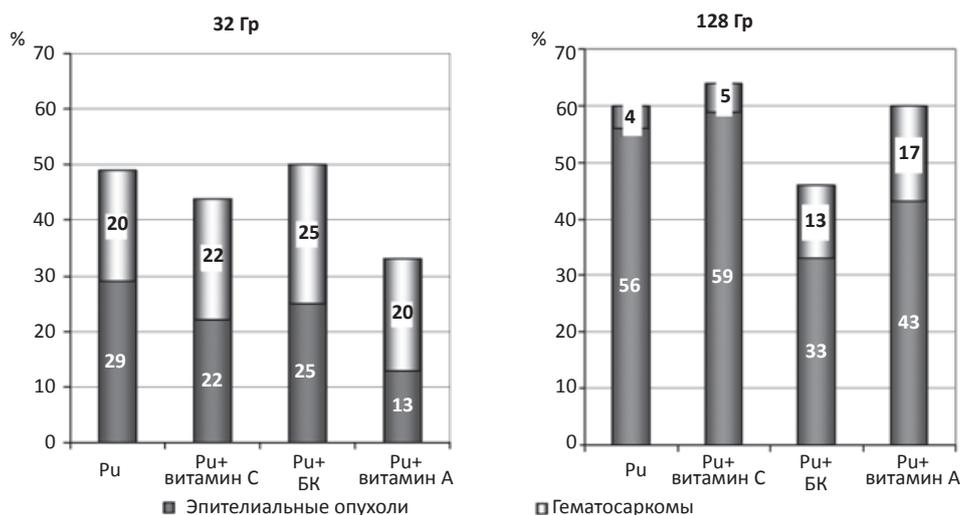


Рис. 4. Соотношение частоты раков легкого и гематосарком при применении витаминных препаратов у крыс-носителей $^{239}\text{PuO}_2$ при накопленных в легких дозах 32 и 128 Гр

дом третия получены положительные эффекты применения БК или их отсутствие в зависимости от дозы облучения [21, 22].

При поражении йодом-131 выявлены радиозащитные эффекты и профилактика канцерогенеза [23]. В одном и том же эксперименте отмечены разнонаправленные влияния на разные процессы. Например, потребление БК крысами, получившими ^{131}I , на фоне уменьшения количества опухолей щитовидной железы усилило их малигнизацию [11]. Введение БК в рацион крыс-носителей ^{238}Pu способствовало увеличению продолжительности жизни и задержке формирования злокачественных опухолей, но не повлияло на кумулятивную частоту опухолей критических органов и позволило выявить тенденцию ускорения развития опухолей гипофиза [10]. При инкорпорации ^{90}Sr отмечена как защита БК сперматогенеза [24], так и сокращение продолжительности жизни и увеличение частоты возникновения остеосарком [5].

Широкомасштабные рандомизированные клинические исследования были проведены в Финляндии (ATBS – Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study), и США (CARET – Caroten and Retinol Efficacy Trial). Попытка предотвратить рак легких в группе пациентов высокого риска (курильщики среднего возраста и людей, которые имели профессиональный контакт с асбестом) при помощи БК и витамина А привела к увеличению смертности от рака и увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди тех, кто получал эти препараты [6, 7]. Поскольку исследования не дали положительных результатов, можно заключить, что антиоксидантные витамины не могут быть рекомендованы как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или рака [25].

Таким образом, рекомендации [26] принимать витаминные средства «...для профилактики первичного рака повсеместно всеми возрастными группами населения... для повышения защитных функций организма к неблагоприятным факторам среды и как

лечебно-профилактическое средство в онкологии...» необоснованны.

Результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что к группам риска при назначении витаминных антиоксидантов, наряду со злостными курильщиками и работниками асбестовых производств, следует отнести и лиц, подвергшихся внутреннему радиационному воздействию.

Заключение

Экспериментальное исследование влияния витаминов А, С и БК при их потреблении в течение всей жизни интактных крыс показало отсутствие статистически значимого влияния на продолжительность жизни и спонтанную патологию легких, однако выявило как активизацию процессов пневмосклерозирования в группах крыс с применением профилактических средств, так и статистически значимое увеличение количества крыс с пневмосклерозом в результате потребления витамина А и БК.

У крыс, получивших интратрахеально $^{239}\text{PuO}_2$, применение исследованных препаратов не изменило процесс формирования поглощенных доз в легких и продолжительность жизни.

Витамин А и БК активизировали склеротические процессы в органе дыхания.

При обогащении рациона животных витаминными препаратами сохранилась закономерность увеличения количества крыс с опухолями, локализованными в легких, с возрастанием поглощенной дозы от диоксида плутония в диапазоне от 30 до 200 Гр.

Применение витаминных препаратов оказало разнонаправленное действие на отдаленные последствия внутрилегочной инкорпорации диоксида плутония в различных диапазонах поглощенных доз. Отмечено как положительное, так и негативное влияние на радиационный канцерогенез или отсутствие эффекта в зависимости от поглощенной дозы. Отклонения в сторону благоприятных или негативных эффектов при назначе-

нии исследованных препаратов составили ~10–30 % в определенных диапазонах поглощенных доз.

С увеличением поглощенной дозы от 32 до 212 Гр менялась не только частота, но и спектр опухолей, локализованных в легких. На фоне возрастания общего количества опухолей увеличилось количество крыс с опухолями эпителиального генеза и уменьшилось с гематосаркомами. В то же время наблюдалось увеличение количества крыс с множественными опухолями. При применении витаминов эти тенденции сохранялись.

Учитывая разнонаправленное действие витамина С на патологические процессы в легких, не рекомендуется применять его при поглощенных дозах выше 100 Гр. Выявленное в исследованных диапазонах поглощенных доз увеличение частоты пневмосклерозов и модифицирующее действие бета-каротина и витамина А на радиационный blastomagenesis не позволяет рекомендовать исследованные формы, дозы и схемы назначения бета-каротина и витамина А для профилактики как спонтанной патологии легких, так и отдаленных последствий внутрилегочной инкорпорации диоксида плутония.

Представленные результаты исследований предполагают взвешенное отношение к применению неспецифических профилактических средств, в т.ч. витаминов с антиоксидантной активностью для профилактики отдаленных последствий радиационных воздействий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляев И.К. Оценка и коррекция С-витаминного статуса в проблеме экспериментальной модификации отдаленных последствий радиационных воздействий // Радиобиология. 1991. Т. 31. № 6. С. 819–823.
2. Кондрусев А.И., Спиричев В.Б., Чертков К.С., Рыманенко Т.В. Витамины и ионизирующая радиация (Обзор) // Хим. фарм. журнал. 1990. № 1. С. 4–12.
3. Бурлакова Е.Б., Алексеенко А.В., Молочкина Е.М. и соавт. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. – М.: Наука. 1975. 211 с.
4. Кондрусев А.И., Спиричев В.Б., Чертков К.С., Рыманенко Т.В. Витамины и ионизирующая радиация (Обзор. Часть II) // Хим.-фарм. журнал. 1990. № 2. С. 4–11.
5. Беляев И.К., Жорова Е.С., Заликин Г.А. и соавт. Проблемы модификации бета-каротином радиационного канцерогенеза в эксперименте // В сб. «Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов». Под ред. Л.А. Булдакова и В.С. Калистратовой. – М.: Ин-т биофизики МЗ РФ. 1991. С. 142–151.
6. Omenn G., Goodman G., Thornquist M. et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial // J. Natl. Cancer Instit. 1996. Vol. 88. P. 1550–1559.
7. Rapola J., Virtamo J., Ripatti S. et al. Randomized trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 1715–1720.
8. Беляев И.К., Жорова Е.С., Зарайский А.В. Модифицирующие эффекты средств неспецифической защиты в проблеме профилактики отдаленных последствий радиационных воздействий // I Всесоюзный симпозиум «Молекулярно-клеточные механизмы хронического (внешнего и внутреннего) действия ионизирующих излучений на биологические системы» 3–6 дек. 1990 г. Пушино. 1990. С. 20–21.
9. Беляев И.К., Жорова Е.С., Ильин Л.А. Модификация синтетическим бета-каротином отдаленных последствий инкорпорации ^{90}Sr // В сб.: «Радиобиологический съезд». Киев, 20–25 сент. 1993 г. Тезисы докладов. Пушино. 1993. С. 101–102.
10. Жорова Е.С., Беляев И.К., Нисимов П.Г. Модификация каротином blastomagenesis, индуцированного инкорпорацией

Pu-238 // В сб.: «Радиобиологический съезд». Киев. 20–25 сент. 1993 г. Тезисы докладов. Пушино. 1993. С. 359–360.

11. Калистратова В.С., Иванов А.А., Померанцева М. и соавт. Модификация отдаленных последствий, вызванных инкорпорацией ^{131}I , ^{137}Cs , ^{238}Pu , при помощи пищевых добавок // В кн. «Радионуклидное загрязнение окружающей среды и здоровье населения». Под ред. И.Я. Василенко и Л.А. Булдакова. – М.: Медицина. 2004. С. 155–165.
12. Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С. и соавт. Профилактика радиационного и химического канцерогенеза при помощи витамина А и его предшественника бета-каротина (экспериментальные и клинические исследования) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 3. С. 65–78.
13. Беляев И.К., Елагонцева Н.Б., Зарайский А.В., Попов Б.А. Количественные закономерности модели внутритрахеального введения в эксперименте // Радиобиология. 1988. Т. 28. № 3. С. 396–400.
14. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина. 2011. 1216 с.
15. Sanders C.L., Dagle G.E., Cannon W.C. et al. Inhalation carcinogenesis of high-fired $^{239}\text{PuO}_2$ in rats // Radiat. Res. 1976. Vol. 68. № 2. P. 349–360.
16. Sanders C.L., Mahaffey J.A. Action of vitamin C on pulmonary carcinogenesis from inhaled $^{239}\text{PuO}_2$. // Health Phys. 1983. Vol. 45. № 3. P. 794–798.
17. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа. 1980. 293 с.
18. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Математические методы статистического анализа в биологии и медицине. – М.: Изд-во Моск. ун-та. 1981. 176 с.
19. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Непараметрические методы статистического анализа в биологии и медицине. – М.: Изд-во Моск. ун-та. 1982. 178 с.
20. Беляев И.К., Самойлов А.С., Жорова Е.С. и соавт. Диоксид плутония-239 в легких. Сообщение 1: Метаболизм $^{239}\text{PuO}_2$ при внутритрахеальном введении // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 1. С. 12–19.
21. Лемберг В.К., Кириллова Е.Н., Рогачева С.А. и соавт. Профилактическое противоопухолевое и радиозащитное действие бета-каротина // В сб. «Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов». Под ред. Л.А. Булдакова и В.С. Калистратовой. – М.: Ин-т биофизики МЗ РФ. 1991. С. 127–130.
22. Беляев И.К., Журавлев В.Ф., Степанов С.В., Зарайский А.В. Радиозащитная эффективность каротинила при внешнем и внутреннем остром облучении // Радиобиология. 1992. Т. 32. № 1. С. 121–125.
23. Калистратова В.С., Тищенко Г.С., Павленко-Михайлов Ю.Н. Значение возрастного фактора при разработке методов профилактики отдаленных последствий, вызванных радиоактивными ^{131}I при помощи бета-каротина // В сб.: «Радиобиологический съезд». Киев. 20–25 сент. 1993 г. Тезисы докладов. Пушино. 1993. С. 430–431.
24. Беляев И.К., Зарайский А.В., Вакулова Л.А. и соавт. Профилактика бета-каротином радиационных (^{90}Sr) поражений гонад // В кн. «Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов». Под ред. Л.А. Булдакова, В.С. Калистратовой. – М.: Ин-т биофизики МЗ РФ. 1991. С. 151–159.
25. Плавинский С.Л., Плавинская С.И. Роль антиоксидантов в лечении и профилактике заболеваний человека // Медицина. 2013. № 1. С. 41–54.
26. Шашкина М.Я., Сергеев А.В., Сергеева Т.И. и соавт. Витаминное средство для повышения естественной резистентности организма и профилактики рака. Заявка: 93037029/14, 21.07.1993. Опубликовано: 10.04.1997.

Для цитирования: Беляев И.К., Жорова Е.С., Калистратова В.С., Парфенова И.М., Тищенко Г.С. Диоксид плутония-239 в легких. Сообщение 3: Разнонаправленность влияния витаминов А, С и бета-каротина на отдаленные последствия инкорпорации // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. С. 5–14. DOI: 10.12737/article_5ac618209e5301.92255096

Dioxide Plutonium-239 in the Lung. Report 3: Different Effect of Vitamins A, C and β -carotene on the Long-term Consequences of Incorporation

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

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: 9424159@bk.ru

I.K. Belyaev – Head of Lab., PhD Biol.; E.S. Zhorova – Leading Researcher, PhD Biol.; V.S. Kalistratova – Leading Researcher, Dr. Sc. Med.; I.M. Parfenova – Research Fellow; G.S. Tischenko – Research Fellow

Abstract

Purpose: Testing of vitamin preparations as a means of prophylaxis long-term effects of destruction of incorporated radionuclides. Analysis of experimental material about the influence of L-ascorbic acid, retinol palmitate and β -carotene on the long-term effects inside the lungs of incorporation dioxide plutonium-239.

Material and methods: The studies were performed on 628 white nonlinear male rats.

Plutonium dioxide was administered to white nonlinear male rats once intratracheally in the amount of 100 kBq/kg body weight. The diet was enriched by L-ascorbic acid, retinol palmitate or synthetic β -carotene. The analysis of pathological effects inside the lungs of incorporation of the plutonium dioxide was carried out by groups formed based on individual absorbed doses in the range of their geometric means between 32 and 212 Gy.

Test animals were observed for life. Radiometric, histological and statistical methods were used. Indicators of the pathology of the organ of respiration were inflammatory, sclerotic, premalignant and malignant changes in the lungs. Indicators of breathing pathology: inflammatory, sclerotic, premalignant and malignant changes in the lungs are quantified.

Results: Long-term consumption of vitamins C, A and β -carotene in intact rats did not affect the life span of animals and the total frequency of the identified types of lung cancer. We found a significant increase in the frequency of pneumosclerosis in groups of rats received vitamin A (27 %) or β -carotene (29 %) compared with intact animals (11 %). Multidirectional effect of vitamins A, C and β -carotene on selected indicators of long-term effects inside the lungs of incorporation $^{239}\text{PuO}_2$ has been marked. Vitamin A and β -carotene intensified the sclerotic processes in the organ of respiration, and vitamin A largely (67 %) than β -carotene (57 %) with 46 % in controls. When enriching the ration of animals with the studied vitamin preparations, the regularity of increasing the number of rats with tumors localized in the lungs was preserved. Both positive and negative influence on radiation carcinogenesis and the lack of effect depending on the absorbed dose was noted. With the increase of absorbed dose from 32 to 212 Gy not only the frequency but also the spectrum of tumors localized in the lungs has varied. Against the background of increasing the total number of tumors has increased the number of rats with tumors of epithelial origin and decreased with gematosarcoma. No effect is investigated vitamin preparations on the metabolism of plutonium dioxide-239 installed. Consumption of the studied drugs did not affect the lifespan of rats with intra-lungs the introduction of dioxide of plutonium-239 and the process of formation of absorbed doses in the lungs.

Conclusions: Vitamin A and β -carotene stimulate the development of pulmonary fibrosis in rats of intact and affected $^{239}\text{PuO}_2$ ones. The result of the use of vitamins A, C and β -carotene showed the different (positive and negative) effect on the formation of lung tumors induced $^{239}\text{PuO}_2$ in various ranges of absorbed doses. In the studied forms, doses and schemes assign vitamins A, C and β -carotene cannot be recommended for the prevention of spontaneous and $^{239}\text{PuO}_2$ -induced pathological changes in the lung.

Key words: plutonium-239 dioxide, intratracheal administration, rats, lungs, long-term effects, vitamin C, vitamin A, beta-carotene

REFERENCES

- Belyaev IK. Assessment and correction of C-vitamin status in the problem of experimental modification of the long-term consequences of radiation effects. Radiobiology. 1991;31(6): 819-823. (In Russ.).
- Kondrusev AI, Spirichev VB, Chertkov KS, Rymanenko TV. Vitamins and ionizing radiation (Review). Chem Farm J. 1990;(1):4-12. (In Russ.).
- Burlakova EB, Alekseenko AV, Molochkina EM, et al. Bioantioxidants in radiation damage and malignant growth. Moscow: Science. 1975. 211 p. (In Russ.).
- Kondrusev AI, Spirichev VB, Chertkov KS, Rymarenko TV. Vitamins and ionizing radiation (Review Part II). Chem Farm J. 1990;(2):4-11. (In Russ.).
- Belyaev IK, Zhorova ES, Zalikin GA, et al. Problems of beta-carotene modification of radiation carcinogenesis in the experiment // In collection. "Problems of the normalization of ionizing radiation under the influence of modifying factors". In: Buldakova and S Kalistratova. – Moscow: MZ RF Institute of Biophysics. 1991:142-151. (In Russ.).
- Omenn G, Goodman G, Thornquist M, et al. Risk Factors for Lung Cancer and for Intervention Effects in CARET, the Beta-carotene and Retinol Efficacy Trial. J. Natl. Cancer Institute. 1996;88:1550-1559.
- Rapola J, Virtamo J, Ripatti S, et al. Randomized Trial of Alpha-tocopherol and Beta-carotene Supplements on Incidence of Major Coronary Events in Men with Previous Myocardial Infarction. Lancet. 1997;349:1715-1720.
- Belyaev IK, Zhorova ES, Zaraisky AV. Modifying Effects of Nonspecific Protection Means in the Problem of Prevention of Long-Term Effects of Radiation Effects. All-Union Symposium Molecular Cell Mechanisms of Chronic (External and Internal) Action of Ionizing Radiations on Biological Systems. Dec. 3-6, 1990. Pushchino. 1990:20-21. (In Russ.).
- Belyaev IK, Zhorova ES, Ilyin LA. Synthetic beta-carotene modification of the long-term effects of ^{90}Sr incorporation. Radiobiological Congress. Kiev. Sept. 20-25. 1993. Abstracts. Pushchino. 1993:101-102. (In Russ.).
- Zhorova ES, Belyaev IK, Nisimov PG. Carotynyl modification of blastomogenesis induced by incorporation of Pu-238. Radiobiological Congress. Kiev. Sept. 20-25. 1993. Abstracts. Pushchino. 1993:359-360. (In Russ.).
- Kalistratova VS, Ivanov AA, Pomerantseva M, et al. Modification of the long-term consequences caused by the incorporation of ^{131}I , ^{137}Cs , ^{238}Pu with food additives. Radionuclide pollution of the environment and public health. Ed. I.Ya. Vasilenko and L.A. Buldakova. M.: Medicine. 2004:155-165. (In Russ.).
- Kalistratova VS, Belyaev IK, Zhorova ES, et al. Prophylaxis of radiation and chemical carcinogenesis with the help of vitamin A and its precursor beta-carotene (Expert and clinical studies). Med. Rad. and Rad. Safety. 2015;60(3):65-78. (In Russ.).
- Belyaev IK, Elatontseva NB, Zaraisky AV, Popov BA. Quantitative patterns of the model of intratracheal administration in the experiment. Radiobiology. 1988;28(3):396-400. (In Russ.).
- Mashkovsky MD. Medicinal products. M.: Medicine. 2011. 1216 p. (In Russ.).

15. Sanders CL, Dagle GE., Cannon WC, et al. Inhalation Carcinogenesis of High-Fired $^{239}\text{PuO}_2$ in Rats. *Radiat. Res.* 1976;68(2):349-360.
 16. Sanders L, Mahaffey JA. Action of vitamin C on Pulmonary Carcinogenesis from Inhaled $^{239}\text{PuO}_2$. *Health Phys.* 1983;45(3):794-798.
 17. Lakin GF. *Biometrics*. Moscow: High school. 1980. 293 p. (In Russ.).
 18. Maleta YuS, Tarasov VV. *Mathematical methods of statistical analysis in biology and medicine*. Moscow: Izd-vo Mosk. Un-ta. 1981. 176 p. (In Russ.).
 19. Maleta YuS, Tarasov VV. *Nonparametric methods of statistical analysis in biology and medicine*. Moscow: Izd-vo Mosk. Un-ta. 1982. 178 p. (In Russ.).
 20. Belyaev IK, Samoilov AS, Zhorova ES, et al. Plutonium dioxide-239 in the lungs. Message 1: Metabolism $^{239}\text{PuO}_2$ with intratracheal introduction. *Med. Rad. and Rad. Safety.* 2017;62(1):12-19. (In Russ.). DOI: 10.12737/25029
 21. Lemberg VK, Kirillova EN, Rogacheva SA, et al. Prophylactic antitumor and radioprotective action of beta-carotene // In collection. "Problems of the normalization of ionizing radiation under the influence of modifying factors". Ed. LA Buldakov, VS Kalistratova. Moscow: MZ RF Institute of Biophysics. 1991:127-130. (In Russ.).
 22. Belyaev IK, Zhuravlev VF, Stepanov SV, Zارايسкий AV. Radioprotective efficiency of carotinin with external and internal acute irradiation. *Radiobiology.* 1992;32(1):121-125. (In Russ.).
 23. Kalistratova VS, Tishchenko GS, Pavlenko-Mikhailov YuN. The importance of the age factor in the development of methods for preventing long-term consequences caused by radioactive ^{131}I with beta-carotene. *Radiobiological Congress. Kiev. Sept. 20-25. 1993. Abstracts. Pushchino.* 1993:430-431. (In Russ.).
 24. Belyaev IK, Zارايسкий AV, Vakulova LA, et al. Prophylaxis of beta-carotene radiation (^{90}Sr) gonad lesions. In the book. "Problems of the normalization of ionizing radiation under the influence of modifying factors". Ed. LA Buldakov, VS Kalistratova. Moscow: MZ RF Institute of Biophysics. 1991:151-159. (In Russ.).
 25. Plavinsky SL, Plavinskaya SI. The role of antioxidants in the treatment and prevention of human diseases. *Medicine.* 2013;(1):41-54. (In Russ.).
 26. Shashkina MYa, Sergeev AV, Sergeeva TI, et al. Vitamin means for increasing the natural resistance of the body and preventing cancer. Application: 93037029/14, July 21, 1993. Published: 10.04.1997. (In Russ.).
- For citation:** Belyaev IK, Zhorova ES, Kalistratova VS, Parfenova IM, Tishchenko GS. Dioxide Plutonium-239 in the Lung. Report 3: Different Effect of Vitamins A, C and β -carotene on the Long-term Consequences of Incorporation. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(2):5-14. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5ac618209e5301.92255096

А.Н. Котеров¹, Л.Н. Ушенкова¹, Э.С. Зубенкова¹, А.А. Вайнсон², А.П. Бирюков¹, А.С. Самойлов¹

ЗАВИСИМОСТЬ МАССЫ ТЕЛА ОТ ВОЗРАСТА ДЛЯ БЕСПОРОДНЫХ БЕЛЫХ И ВОСЬМИ ЛИНИЙ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС: СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДАННЫХ ИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАБОТ И ПИТОМНИКОВ В АСПЕКТЕ СВЯЗИ С РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ. НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИДА «КРЫСА»

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: govovilga@inbox.ru;
2. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

Реферат

Для беспородных белых и восьми наиболее известных линий крыс (Wistar, Wistar Hannover, Wistar Kyoto, Sprague Dawley, Lewis, Fisher 344, Lister и Long-Evans), представлен краткий обзор об истоках выведения и особенностях. Проанализированы данные по зависимостям возраст–масса тела в норме, полученные в экспериментальных работах и приведенные в материалах от фирм и питомников («питомники»). Данные, извлеченные из источников путем оцифровки оригинальных кривых или же взятые оттуда из таблиц, объединяли (среднее \pm 95 % доверительные интервалы), а значения сравнивали между собой параллельно по *t*-критерию Стьюдента и *U*-тесту Манна–Уитни.

Для половины линий крыс (самцов и самок) обнаружено, что рост массы тела в источниках из работ и из питомников не совпадает (статистически значимо или в виде отчетливых тенденций), причем расхождение может начинаться или с некоторого момента (Wistar Hannover, Sprague Dawley), или практически сразу после рождения животного (Lewis, Long-Evans).

Обнаруженный феномен имеет значение для выбора объекта исследования радиочувствительности. Отличия в возрасте при одной и той же массе животных в эксперименте и в питомниках могут вносить ошибки в фоновую радиорезистентность. Проведен краткий обзор исследований зависимости радиочувствительности крыс от возраста на момент облучения и сделан вывод, что ошибка в оценке возраста этих животных даже на считанные недели может повлиять на оценки радиорезистентности. Отмечается, что важность учета показателя массы тела обусловлена зависимостью от него массы внутренних органов, величина которой отражается в т.ч. на результатах дозиметрии внутреннего облучения.

Распределение по скорости роста (возраст достижения массы в 200 г) для самцов указанных линий крыс следующее: Wistar > Sprague-Dawley = Lister > Long-Evans (из питомников) > Wistar Hannover > Lewis > Wistar Kyoto > Fisher 344 > Long-Evans (из работ) > Wistar от 1906–1932 г. > беспородные альбиносы.

Результатом исследования являются стандартные, «табельные» кривые роста для беспородных и восьми названных линий крыс, полученные путем объединения и статистической обработки данных из всех доступных источников. Этот материал продолжает традиции «Таблиц Дональдсона» (Н.Н. Donaldson, 1915) и стандартов роста для линий лабораторных животных в работе S.M. Poiley (1972).

Представлена сводка разрозненных данных по некоторым характеристикам вида «крыса»: средняя продолжительность жизни, возраст и масса для различных физиологических периодов развития, а также величина «стандартной» массы для крысы как вида.

Ключевые слова: беспородные и линейные крысы, Wistar, Wistar Hannover, Wistar Kyoto, Sprague Dawley, Lewis, Fisher 344, Lister, Long-Evans, стандартная кривая роста массы тела, возрастно-зависимая радиочувствительность.

Поступила: 26.02.2018. Принята к публикации: 12.02.2018

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение: краткий исторический очерк, актуальность проблемы, формирование цели и задач исследования

- 1.1. Истоки использования крыс в биологии и медицине, в частности, в радиобиологии
- 1.2. История выведения первых лабораторных линий крыс. Wistar и другие
- 1.3. Прародительский источник линейных крыс и их генетика
- 1.4. Попытки стандартизации линий крыс по массе тела и внутренних органов. «Таблицы Дональдсона» от 1915 г. и более поздние справочные материалы
- 1.5. Необходимость унификации грызунов по возрасту и массе тела для радиобиологических экспериментов и для синтетических исследований
- 1.6. Цель и задачи исследования

2. Материалы и методика

- 2.1. Исследованные линии крыс
- 2.2. Использованные литературные и коммерческие источники
 - Экспериментальные исследования
 - Проспекты, каталоги и сайты фирм-питомников

- 2.3. Методика извлечения и обработки первичных данных
- 2.4. Статистическая обработка и представление конечных данных
- 2.5. Конфликт интересов и возможность субъективных уклонов

3. Результаты объединяющего анализа данных по связи между возрастом и массой тела для беспородных и линейных крыс

- 3.1. Беспородные белые крысы
- 3.2. Wistar. «Традиционная» линия и сублинии Wistar Hannover и Wistar Kyoto
 - Истоки линий и их особенности
 - Показатели линии Wistar в экспериментальных работах различного периода и в питомниках
 - Сравнение динамики роста массы тела для линии Wistar Hannover и Wistar Kyoto в экспериментальных работах и в питомниках
 - Сравнение зависимости между возрастом и массой тела для линий Wistar, Wistar Hannover и Wistar Kyoto
- 3.3. Sprague-Dawley
 - Истоки линии и ее особенности

- Сравнение кривых роста для экспериментальных работ и питомников
- 3.4. Lewis
- 3.5. Fisher (Fisher 344; F344)
- 3.6. Lister
- 3.7. Long-Evans
- Истоки линии и особенности ее использования
- Сравнение кривых роста для экспериментальных работ и питомников

4. Какие крысы растут быстрее: сравнение возраста достижения референсного значения массы тела беспородными и линейными крысами

5. Некоторые характеристики вида «крыса»

- 5.1. Возрастные периоды жизни
 - Среднее время жизни
 - Возрастные периоды
- 5.2. Какую величину принимать за среднюю массу тела крысы?

Заключение

Список литературы (198 источников; для русскоязычных есть перевод на английский)

Таблицы (16)

Рисунки (15)

С полным текстом статьи можно ознакомиться на сайте журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» URL: <http://www.medradiol.ru>. УДК: 574/577

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Бирюков А.П., Самойлов А.С. Зависимость массы тела от возраста для беспородных белых и восьми линий лабораторных крыс: синтетические исследования данных из экспериментальных работ и питомников в аспекте связи с радиочувствительностью. Некоторые характеристики вида «крыса» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. С. 15–17. DOI: 10.12737/article_5ac6190e95da25.42157674

Dependence of Body Weight on Age for Random-Bred Albino Rat and for Eight Lines of Laboratory Rat: Synthetic Studies of Data from Experimental Works and Nurseries in Aspect of the Relationship with Radiosensitivity. Some Characteristics of Rat Species

A.N. Koterov¹, L.N. Ushenkova¹, E.S. Zubenkova¹, A.A. Wainson², A.P. Biryukov¹, A.S. Samoylov¹

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

2. N.N. Blokhin National Medical Research Center, Moscow

Abstract

For random-bred albino rat and for eight most known rat lines (Wistar, Wistar Hannover, Wistar Kyoto, Sprague Dawley, Lewis, Fisher 344, Lister and Long-Evans) a brief review of the origins and features was made, and data on the age–weight dependences in norm obtained from experimental works and presented in the materials of firms and nurseries were analysed. The data extracted from the sources by digitizing the original curves or taken from there from the tables were combined (Mean \pm 95% Confidence Intervals), and the values were compared in parallel along the Student's *t*-test and the Mann–Whitney *U*-test.

For half the rat lines (males and females) it was found that the body weight growth in works and nurseries does not coincide (statistically significant or in the form of distinct trends), and the discrepancy can began either from a certain time moment (Wistar Hannover, Sprague Dawley), or almost immediately after birth (Lewis, Long-Evans).

The detected phenomenon has practical significance for the object selection for radiosensitivity investigation. Differences in age at the same weight of animals in the experiment and in nurseries can cause errors in background radioresistance. A review of the studies on dependence of the radiosensitivity on the age of irradiated rats was performed with the reproduction of a number of published data in a graphic form and it was concluded that a mistake in the age of rats even for a few weeks can strongly affect the radiosensitivity. It is noted that the importance of taking into account the body mass index is due to the dependence on it of the mass of internal organs, the magnitude of which is affected, among other things, on the results of internal dosimetry.

Distribution by growth intensity (an age of achievement of weight 200 g) for males is follows: Wistar > Sprague-Dawley = Lister > Long-Evans (from nurseries) > Wistar Hannover > Lewis > Wistar Kyoto > Fisher 344 > Long-Evans (from works) > Wistar from 1906–1932 > random-bred albino.

As a result of the study, standard, tabular growth curves for random-bred rat and eight mentioned rat strains obtained by combining and statistical processing of data from all available sources were also presented. This material continues the traditions of Donaldson's Tables (H.H. Donaldson, 1915) and the growth standards for laboratory animal lines in work of S.M. Poiley (1972).

The report of the individual data by some characteristics of a rat species is presented: average life expectancy, age and weight for various physiological periods of the development, and also a certain 'standard' weight for a rat as a species.

Key words: random-bred and pure-bred rat strains, Wistar, Wistar Hannover, Wistar Kyoto, Sprague Dawley, Lewis, Fisher 344, Lister, Long-Evans, standard weight growth curve, age-dependent radiosensitivity

CONTENT

1. Introduction: a brief historical review, the actuality of the problem, the formation of the aim and tasks of the study

1.1. The origins of the use of rats in biology and medicine, in particular, in radiobiology

1.2. The history of breeding of the first laboratory lines of rats. Wistar and others

1.3. Ancestral source of linear rats and their genetics

1.4. Attempts to standardize the lines of rats by body weight and internal organs. Donaldson's Tables of 1915 and later reference materials

- 1.5. The need to unify rodents by age and body weight for radiobiological experiments and for synthetic studies
- 1.6. Purpose and objectives of the study

2. Materials and methods

- 2.1. The investigated lines of rats
- 2.2. Used literary and commercial sources
 - Experimental studies
 - Prospectuses, catalogs and websites of firms and nurseries
- 2.3. The method of extraction and processing of primary data
- 2.4. Statistical processing and presentation of final data
- 2.5. Conflict of interest and the possibility of subjective biases

3. The results of the combined analysis of the data for age and body weight relationship for random-bred and linear rats

- 3.1. Random-bred white rats
- 3.2. Wistar. The 'traditional' line and Wistar Hannover and Wistar Kyoto sub-lines
 - The origins of lines and their features
 - Parameters of the Wistar line in experimental works of different periods and in nurseries
 - Comparison of the dynamics of body weight growth for the Wistar Hannover and Wistar Kyoto lines in experimental works and in nurseries
 - Comparison of the relationship between age and body weight for the Wistar, Wistar Hannover and Wistar Kyoto lines
- 3.3. Sprague-Dawley
 - The origins of the line and its features
 - Comparison of growth curves for experimental works and nurseries

- 3.4. Lewis
- 3.5. Fisher (Fisher 344; F344)
- 3.6. Lister
- 3.7. Long-Evans
 - The origins of the line and the features of its use
 - Comparison of growth curves for experimental works and nurseries

4. What rats are growing faster: comparison of age for reaching the reference value of body weight by random-bred and linear rats

5. Some characteristics of the rat species

- 5.1. Age periods of life
 - Average life time
 - Age periods
- 5.2. What is the value for the average body weight of a rat?

Conclusion

List of literature (198 sources, for Russian sources there is a translation into English)

Tables (16)
Figures (15)

Medical Radiology and Radiation Safety (Moscow). 2018. V. 63. № 3. On-line Application. URL: <http://www.medradiol.ru>

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, Wainson AA, Biryukov AP, Samoylov AS. Dependence of Body Weight on Age for Random-Bred Albino Rat and for Eight Lines of Laboratory Rat: Synthetic Studies of Data from Experimental Works and Nurseries in Aspect of the Relationship with Radiosensitivity. Some Characteristics of Rat Species. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(2):15-17. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5ac6190e95da25.42157674

И.А. Куприянова, М.Н. Каткова

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ АРХИВНОЙ ИНФОРМАЦИИ О ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ НА ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛЕ

Научно-производственное объединение «Тайфун», Обнинск. E-mail: irina61235@gmail.com

И.А. Куприянова – ведущий инженер; М.Н. Каткова – нач. лаб., к.б.н.

Реферат

Цель: Описать исторический опыт преодоления последствий радиационных аварий для окружающей среды, а также дать возможность удаленному пользователю через Интернет-портал, реализованный в рамках Межведомственной информационной системы по вопросам обеспечения радиационной безопасности и проблемам преодоления радиационных аварий, самостоятельно получить данные о загрязнении населенных пунктов.

Материал и методы: Специалистами был собран большой массив информации, полученной во время экспедиционных обследований загрязненных территорий, начиная с 1986 г. – момента радиационной катастрофы на ЧАЭС – и кончая 2015 г. (годом 30-летия со дня этой аварии), а также массив бумажных официальных документов разного уровня иерархии (ведомственных, межведомственных, правительственных). В первую очередь, вся информация была проанализирована экспертами по двум критериям: открытости (статус, не имеющий к настоящему времени ограничений к опубликованию) и исторической принадлежности. Затем были разработаны критерии отнесения информации к той или иной группе. Такой подход позволил увидеть общую картину усилий по ликвидации последствий радиационной аварии.

Результаты: Прделанная работа впервые дает возможность удаленному пользователю самостоятельно получить достоверные данные о радиационном загрязнении. Пользователь может узнать даты первого и последнего обследования выбранного населенного пункта; среднюю плотность загрязнения цезием-137 в интересующем году, а также информацию о количестве отобранных проб в интересующем году. Все данные по содержанию ^{137}Cs , полученные в разное время, пересчитаны к указанной единой дате (на 1 января каждого года) с учетом поправки на радиоактивный распад этого радионуклида. Кроме того, пользователь может узнать в зону какой категории загрязнения, утвержденной Государственным перечнем, входит населенный пункт, указываемый пользователем.

Заключение: Таким образом, предложенный подход представления информации на специализированном Интернет-портале позволяет рассматривать его как инструмент анализа принятых решений в случае радиационных аварий большого масштаба и необходимости принятия множества нестандартных решений на всех уровнях иерархии.

Ключевые слова: радиационные аварии, загрязнение радионуклидами, окружающая среда, интернет-представление информации, электронный архив, базовые знания, ликвидация последствий, средства анализа информации

Поступила: 12.12.2017. Принята к публикации: 12.02.2018

Введение

Важность сохранения исторического опыта преодоления последствий радиационных аварий для окружающей среды в настоящее время становится все более актуальной. Смена поколений, создавших атомную отрасль, на поколение молодых атомщиков обусловила постановку задачи использования современных средств фиксации опыта извлеченных из прошлого уроков и информирования населения о достоверных данных, касающихся загрязнения территорий в результате радиационных аварий. По этой причине задача создания электронного архива на основе принципа сохранения знаний и представления их для широкого осведомления в определенной предметной области достаточно нова. Речь идет не о традиционной автоматизации каталога библиотеки, а о построении интегрированной системы, обеспечивающей доступ и хранение документов с точки зрения рационального использования систематизированных знаний, содержащихся в них. Такой электронный архив дает возможность не потерять базовые знания, которые не устаревают долгое время (речь идет о радиационных авариях и их влиянии на окружающую среду, т.к. например, период полураспада многих радионуклидов, выбрасываемых в атмосферу при радиационных авариях, составляет 30 и более лет).

В научную задачу создания информационной системы, содержащей архивную информацию, входила разработка двух критериев отбора информации. Первая группа информации отбиралась экспертами из сплошного массива документов по принципу отнесения к историческим документам, которые важны с точки зрения усилий руководящих органов по принятию оперативных мер после аварии. Они затрагивают годы с момента аварии на ЧАЭС (с 1986 г.).

Интернет-представление специализированной архивной информации дает возможность населению познакомиться с официальной позицией, с действиями руководства и специалистов по ликвидации последствий радиационных аварий. Ученым и специалистам такое представление информации позволяет считать ее достоверной для анализа и выводов о решениях, которые были приняты в ходе ликвидации последствий. Все это вместе повышает степень доверия к усилиям ликвидаторов и современной трактовке радиационной обстановки, что мы рассматриваем как целевую новизну данной работы. Кроме того, запросы об изменяющейся цепочке значений о загрязнении радионуклидами для того или иного населенного пункта поступают к специалистам до сих пор, т.е. через более чем 30 лет после аварии на ЧАЭС.

В литературных публикациях ученые достаточно подробно описали причины и характер развития ради-

ационных аварий, в частности, аварии на ЧАЭС в 1986 г., однако в то время основное внимание обращали на вред для здоровья населения, т.е. на медицинский аспект оценки последствий. Говоря о влиянии радиационных аварий на все без исключения объекты окружающей природной среды, известные ученые И.И. Крышев и Е.П. Рязанцев в своей книге [1] обращают внимание на то, что картина загрязнения окружающей природной среды «имела весьма сложный характер в то время» (сказано об аварии на ЧАЭС). В ближней зоне «вообще во многих местах радионуклидный состав выпадений приближался к его составу в топливе». В этой книге подробно рассмотрено влияние катастрофы на ЧАЭС на окружающую природную среду. Однако книга написана для специалистов, а тираж ее всего 1000 экз. Многие сведения, приведенные в книге, сложны для понимания неспециалистами, и даже по этим двум причинам до жителей загрязненных районов и до молодых специалистов, которые только начинают заниматься проблемой изучения радиологических знаний о влиянии радиационных аварий на окружающую среду, эта информация вовсе не доходит. Возможно, что зачастую и выводы населением делаются неверные. Кроме того, знания, являющиеся уникальными, теряются и устаревают, резко снижая значимость исторического опыта ликвидации последствий подобных радиационных аварий и повышая риск повторения опасных ситуаций в этой сфере деятельности.

Исходя из специфики рассматриваемой предметной области «Ликвидация последствий радиационных аварий с точки зрения радиационного загрязнения окружающей среды», архивная информация для Интернет-представления может быть систематизирована таким образом, чтобы рассматривать ее как инструмент для последующего анализа.

Представление архивной информации через Интернет-портал дает возможность познакомиться не только с извлеченными уроками, но и увидеть общую картину усилий специалистов и руководящих работников того времени по снижению последствий аварии на ЧАЭС и других крупнейших радиационных аварий для окружающей среды. Было принято множество нестандартных решений на разных уровнях иерархии, и фиксация такого опыта бесценна. Целевая систематизация знаний об этом и их Интернет-представление дают возможность в дальнейшем принимать более эффективные оперативные решения и сделать вывод о том, какие решения являлись трудно реализуемыми впоследствии.

Подход к целевой систематизации информации

В 2014 г. введен в опытную эксплуатацию сегмент (подсистема) Межведомственной информационной системы (МИС) «Интернет-страница Росгидромета», который носит название «Архив документов». В настоящее время подсистема успешно эксплуатируется,

а обратная связь с пользователями показывает востребованность данного ресурса. Архив документов состоит из двух больших разделов: «Каталог документов» и «Карты». В Каталоге документов содержатся документы, имеющие историческую ценность и относящиеся к проблеме ликвидации последствий радиационных аварий. В свою очередь, Каталог документов делится на: «Нормативные документы, связанные с радиационными авариями» и «Документы, связанные с радиационным мониторингом окружающей среды». Включение в архив вышеназванных тем связано с решением экспертов предоставить возможность пользователям познакомиться не только с документами, относящимися непосредственно к аварии на ЧАЭС или к другим авариям, но и с некоторыми регламентирующими документами по защите окружающей среды от последствий радиационных аварий. Кроме того, включены современные документы и некоторые мета-описания ежегодно издаваемых обзоров и сборников по радиоактивным загрязнениям окружающей среды.

Рубрики раздела каталога «Документы, связанные с радиационным мониторингом окружающей среды» реализованы в формате трех подразделов:

- Исторические документы.
- Обзоры/Ежегодники радиоактивного загрязнения окружающей среды.
- Документы, связанные с радиационными авариями.

Каждый раздел (уровень) данного Каталога содержит более подробные подразделы (уровни), включая мета-описания документов. На нижнем уровне можно познакомиться с исходными документами, отсканированными в формате .pdf.

Подраздел «Исторические документы», в свою очередь, делится на подразделы:

- Положения и методические указания.
- Временные санитарные ограничения.
- Приказы, указы, распоряжения.
- Постановления Совмина СССР и Правительства РФ.
- Справки и протоколы.

Концептуально задача поставлена таким образом, чтобы информация была сбалансирована и отражала все аспекты деятельности руководства по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Эта задача решалась с помощью подхода к систематизации документов с точки зрения их содержания и выделения тематических рубрик. Приведем пример из реферата мета-описания документа «Временные методические указания для разработки мероприятий по защите населения в случае аварии ядерных реакторов», разработанного в 1971 г.:

«В документе отмечены факторы, определяющие радиационную опасность для населения, и меры защиты. Подчеркивается, что в случае выброса смеси продуктов деления наиболее вероятно, что основным компонентом, в первую очередь обуславливающим наибольшую опасность внутреннего облучения, явится йод-131, особенно в первые несколько недель после

аварии. Указаны возможные виды радиационного воздействия в результате аварийного выброса в атмосферу. Также в документе перечислены меры, которые могут быть приняты в зависимости от складывающейся обстановки.

Например, чтобы познакомить пользователей с оперативными действиями (в течение первых трех лет), предпринимаемыми руководством разных уровней для ликвидации последствий радиационных аварий, можно привести пример представления информации (рубрика «Документы по аварии на ЧАЭС») из подраздела «Приказы, указы и распоряжения» (рис. 1).

Далее представлен фрагмент мета-описания данного документа (рис. 2).

В мета-описании предусмотрен подраздел «Доступ», с помощью которого можно познакомиться с оцифрованным исходным документом (рис. 3).

Для того чтобы познакомиться с информацией раздела «Документы, связанные с радиационными авариями», принято решение сначала систематизировать документы по статусу и периодам, а затем – по тематической принадлежности (в зависимости от того, о каком объекте окружающей среды идет речь: загрязнение наземных систем, водных объектов, атмосферы).

Если пользователь имеет намерение познакомиться с документами о влиянии радиационных аварий на окружающую среду в целом, или о влиянии на наземную биоту в частности, или на агро-экосистему, то такое тематическое деление поможет сузить зону интереса эффективнее, чем стандартный поисковой аппарат, который, как правило, «находит» огромное количество документов.

Приведем пример из подрубрики «Документы по аварии на ЧАЭС». Статусы документов здесь следующие: отчеты; справки; рабочие журналы (экспедиций); книги/ монографии/ уникальные публикации; атласы. Допустим, пользователя интересуют документы статуса «Отчеты». Для пользователей на экране кратко поясняется суть этой категории документов: отчет – это документ, содержание которого представляет информацию или отражает вопросы и исследования применительно к данной ситуации.

В этот раздел помещены документы, собранные по трехлетним периодам, которые носят статус отчета и составлены по материалам измерений радиационных параметров внешней среды, проведенных различными организациями и ведомствами, в частности, Институтом биофизики Минздрава СССР, ЛВД ЧАЭС, ИЯИ АН УССР и частично другими организациями.

Отчеты касаются следующих областей знаний:

- Методики обследования и измерений.
- Общая радиационная характеристика 30-километровой зоны.
- Результаты исследования изотопного состава радиоактивных нуклидов в районе ЧАЭС.
- Таблицы с данными: изотопный состав гамма-излучающих нуклидов, содержащихся в различных про-

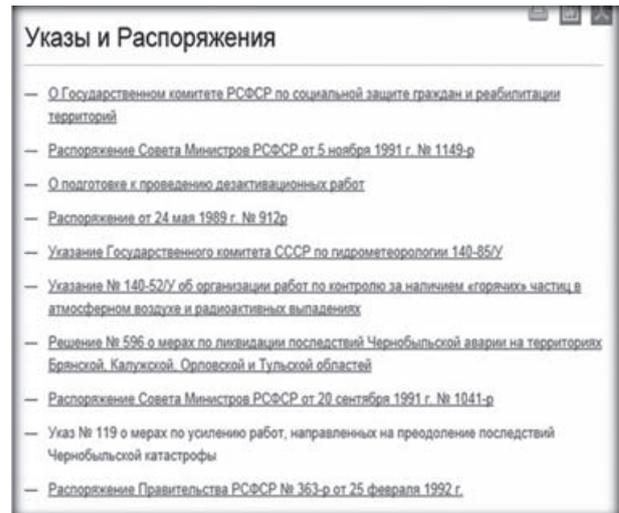


Рис. 1. Из предлагаемого списка выбран документ «Указание Госкомитета СССР по гидрометеорологии» 140-85/У



Рис. 2. Фрагмент мета-описания документа

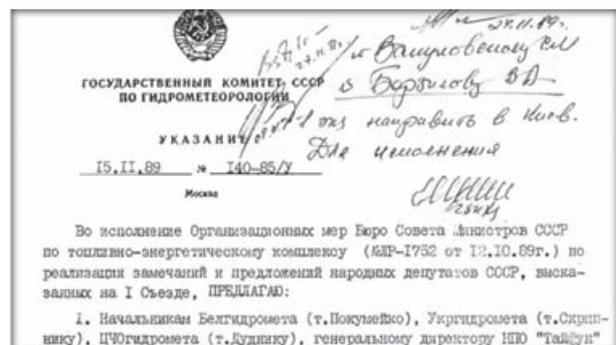


Рис. 3. Фрагмент оцифрованного исходного документа

бах с ЧАЭС на определенные даты, начиная с дат непосредственно после аварии.

- Загрязненность почвы и растительности.
- Загрязненность водного бассейна.
- Загрязненность воздушной среды.
- Загрязненность пищевых продуктов.

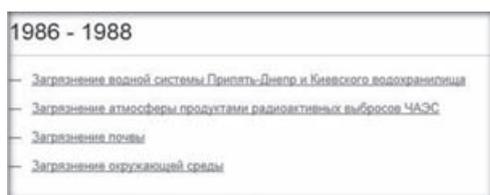


Рис. 4. Тематические рубрики категории «Отчеты» за 1986–1988

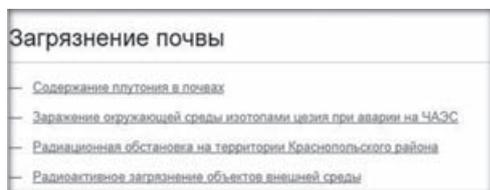


Рис. 5. Подрубрика «Загрязнение почвы»



Рис. 6. Фрагмент мета-описания выбранного документа

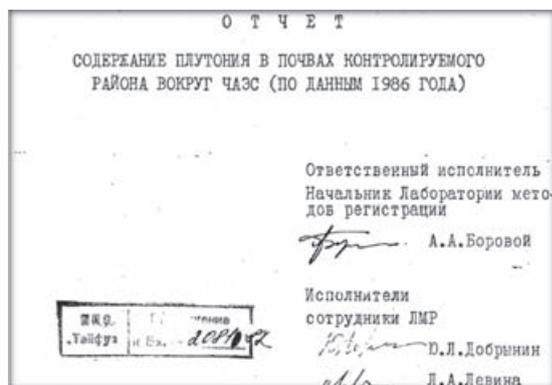


Рис. 7. Фрагмент оцифрованного исходного документа, искомого пользователем

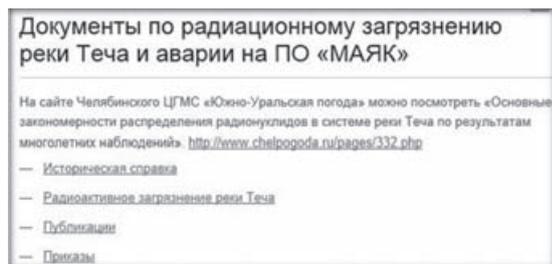


Рис. 8. Подрубрика «Документы по радиационному загрязнению реки Теча и аварии на ПО «Маяк»

– Загрязненность отдельных пунктов 30-километровой зоны.

– Радиационная обстановка в Чернобыле.

К отчетам нередко прилагаются карты, таблицы с данными по отобранным пробам и другие таблицы, содержащие совокупные данные по радиационной обстановке. Кроме того, к этому типу отнесены документы, отобранные экспертами как документы, предназначенные для верхних эшелонов власти, в т.ч. для правительства, министерств и ведомств, которые принимали основные решения по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

Документы носят уникальный характер, некоторые из них сохранились в единственном экземпляре.

Затем на экране представлены для выбора периоды, когда были подготовлены документы. Далее пользователь знакомится с мета-описанием документа, а затем – с самим оцифрованным документом, если это представляет интерес. Зачастую перед тем, как увидеть мета-описание документа, представлен еще набор тематических рубрик, как отмечено выше, которые строятся по принципу сужения темы радиационного загрязнения – почвы, воды, атмосферы (рис. 4).

В свою очередь, тематическая рубрика, например «Загрязнение почвы», может также быть подразделена на подрубрики, как в сданной в промышленную эксплуатацию версии Архива документов (рис. 5).

Пример выбора из данного списка подрубрики документа, обозначенного как «Содержание плутония в почвах», представлен на рис. 6.

Затем из раздела мета-описания «Доступ» можно познакомиться с исходным оцифрованным документом (рис. 7).

Для демонстрации подхода к систематизации информации приведем еще один пример тематической рубрики «Документы, связанные с радиационными авариями», подрубрики «Документы по радиационному загрязнению реки Течи и аварии на ПО «Маяк» (рис. 8).

В подрубрике, например, «Публикации», можно выделить уникальную публикацию: Ю.Г. Мокров «Реконструкция и прогноз радиоактивного загрязнения реки Теча» [2, 3]:

– Реконструкция и прогноз радиоактивного загрязнения реки Течи

– Отчет Российско-норвежской группы экспертов
– Экологическая безопасность ядерно-энергетического комплекса России

– Челябинская область: ликвидация последствий радиационных аварий

Далее можно познакомиться с мета-описанием и частично оцифрованными главами документа [3].

Подход к созданию электронного архива радиоэкологических знаний

В качестве средства представления знаний в предметной области «Ликвидация последствий радиационных аварий» выбрана форма онтологического

Термины, которые используются в онтологическом описании, определены в разделе «Термины» Интернет-страницы Росгидромета на сайте Межведомственной информационной системы (МИС), который в настоящее время представлен в меню Интернет-страницы Росгидромета на Интернет-портале МИС:

- Радиационная авария
- Радиационный мониторинг
- Наземные системы
- Объекты окружающей среды
- Атмосфера
- Водные экосистемы
- Цезий-137
- Стронций-90
- Йод-131
- Документы
- Интернет-представление
- Архивная информация
- Выброс радионуклидов
- Исторические документы
- Отчеты
- Справки
- Уникальные публикации
- Ежегодники
- Радиоактивное загрязнение

Центральное место в онтологическом описании занимает сущность «Интернет-представление архивной информации о радиационных авариях с точки зрения ликвидации последствий». Следующая сущность – «Радиационный мониторинг объектов окружающей среды», затем идет связь через «Событие» с сущностью «Действия руководства». В конце цепочки, по которой идет пользователь, общаясь с системой Интернет-представления архивной информации, лежит исходный (оцифрованный) документ (рис. 9).

Часть, включающая событие «Авария на ПО «Маяк», находится в стадии разработки, что означает изменение периодов и возможное изменение категорий документов.

Востребованность Интернет-представления архивной информации показывает количество обращений локальных пользователей к данной информационной подсистеме после введения ее в промышленную эксплуатацию. Кроме того, снизилось количество официальных запросов к организации, занимающейся мониторингом состояния окружающей природной среды, поскольку пользователи могут ознакомиться с данными непосредственно из своего офиса или из дома.

Выводы

1. Подход к представлению архивной информации о ликвидации последствий радиационных аварий посредством систематизации на Интернет-портале показал актуальность представления усилий руководства, специалистов и различных служб по ликвидации последствий таких аварий с помощью систематизированного массива исторических документов.

2. Доступность информации о радиационном загрязнении территорий для удаленных пользователей позволяет делать достоверные выводы о ситуации и снизить психологическую напряженность населения, проживающего в загрязненных районах.

3. Подход к систематизации информации, представляемой на Интернет-портале, позволяет считать такую информацию инструментом анализа для дальнейших эффективных мер по ликвидации последствий радиационных аварий.

4. Многочисленные обращения пользователей к Интернет-странице Росгидромета сайта МИС, которые фиксируются в Журнале событий, свидетельствуют о целесообразности данной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крышев И.И., Рязанцев Е.П. Экологическая безопасность ядерно-энергетического комплекса России. – М.: ИздАТ, 2000. С. 23–25, 31–36, 165, 175–185.
2. Мокров Ю.Г. Реконструкция и прогноз радиоактивного загрязнения реки Теча. Часть 1. Роль взвешенных частиц в процессе формирования радиоактивного загрязнения реки Теча в 1949–1951 гг. // Вопросы радиационной безопасности. 2002. № 1. С. 170–172.
3. Мокров Ю.Г. Реконструкция и прогноз радиоактивного загрязнения реки Теча. Часть 2. Реконструкция радиационной обстановки и оценка дозы облучения населения прибрежных районов р. Теча за период 1949–1954 гг. // Вопросы радиационной безопасности. 2002. № 2. С. 141–142.
4. IDEF5 Method Report. Knowledge Based Systems, Inc. 1408 University Drive East. College Station, Texas 77840. (409) С. 260–5274.
5. Верников Г.Г. Стандарт онтологического исследования IDEF5. <http://www.cfin.ru/vernikov/idef5.shtml>. Обновлено 05.03.2014.
6. Российский национальный доклад «30 лет Чернобыльской аварии. Итоги и перспективы преодоления ее последствий в России. 1986–2016». – М. 2016. 202 с.
7. Булгаков В.Г., Каткова М.Н., Куприянова И.А., Агеева Н.В. Опыт сохранения знаний о последствиях радиационных аварий и действиях по их преодолению на примере Чернобыльской аварии. Научно-практическая конференция «Радиоактивность после ядерных взрывов и аварий: последствия и пути преодоления» Тезисы докладов. 2016. Обнинск. 102 с.

Для цитирования: Куприянова И.А., Каткова М.Н. Представление архивной информации о ликвидации последствий радиационных аварий на интернет-портале // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. С. 18–24. DOI: 10.12737/article_5ac61ad45ede28.13528430

Presentation of Archival Information on the Overcoming the Consequences of Radiation Accidents through Internet-Portal

I.A. Kupriyanova, M.N. Katkova

Research and Production Association “Typhoon”, Obninsk, Russia. E-mail: irina61235@gmail.com

I.A. Kupriyanova – Lead Engineer; M.N. Katkova – Head of Lab., PhD Biol.

Abstract

Purpose: To describe the historical experience of overcoming the consequences of radiation accidents for the environment, and also to enable the remote user independently obtain data on the radiation contamination of areas through the Internet-portal implemented within the Interdepartmental Information System on the issues of radiation safety and radiation problems.

Material and methods: Specialists have collected a large volume of information obtained during expedition inspections of contaminated areas, starting in 1986 – the moment of the radiation accident at the Chernobyl NPP – and ending with 2015 (the year of the 30th anniversary of the accident), an array of paper official documents of different levels of hierarchy (departmental, interdepartmental, governmental). The Catalog of documents is composed in such a way that at each level one can get acquainted with the list of documents, with the meta-description of documents, with the original scanned source document (by reference given in the meta description). The scientific task of creating an information system, containing archival information, included the development of two groups of criteria for selecting information. All information was firstly analyzed by experts on two criteria: openness (a status that does not currently have restrictions on publication) and historical affiliation. The documents of this group include information from 1986 up to 2012. Then the criteria for assigning information to a particular group were developed.

Results: This work, for the first time, enables the remote user to obtain reliable data on radiation contamination independently. The user can know the years of the first and last inspection of the selected settlement, average density of cesium-137 contamination in the year of interest, as well as information on the number of samples taken in the year of interest. All data on the content of ¹³⁷Cs obtained at different times are recalculated to the indicated single date (as of January 1 of each year), taking into account the correction for the radioactive decay of this radionuclide. In addition, the user can find out in the zone of which pollution category, approved by the Government List, is the locality indicated by the user.

Conclusion: Thus, the approach of presenting information on a specialized Internet-portal allows us to consider it as a tool for analyzing decisions taken. This approach allowed us to see the overall picture of efforts to overcome the consequences of a radiation accident. In the case of large scale radiation accidents and the adoption of many unconventional solutions at all levels of the hierarchy, this experience available to the remote user is crucial importance. The approach to the presentation of archival information on the overcome of the consequences of radiation accidents through Internet-portal showed the urgency of presenting the efforts of management, specialists and various services to overcome the consequences of such accidents with the help of a systematic array of historical documents. The users' appeals to the Internet-portal through page of Rosgydromet are recorded in the Journal of events. It tells about the expediency of this work. Address of electronic archive is following: <http://rb.mchs.gov.ru/rosgidromet/Archive>. The link of reference services is following: http://rb.mchs.gov.ru/rosgidromet/rg_spravochnie_uslugi.

Key words: radiation accidents, contamination by radionuclides, environment, Internet-presentation of the information, electronic archive, basic knowledge, overcoming the consequences, information analysis tool

REFERENCES

1. Kryshev II, Ryazancev EP. Environmental safety of Russian nuclear power complex. M. Izdat. 2001. 383 p. (In Russ.).
2. Mokrov YuG. Reconstruction and forecast of radioactive contamination of the Techa River. Part 1. The role of suspended particles in the process of radioactive contamination of the Techa River in 1949–1951. Radiation Safety Issues. 2002;2:170–172. (In Russ.).
3. Mokrov YuG. Reconstruction and forecast of radioactive contamination of the Techa River. Part 2. Reconstruction of the radiation situation and assessment of the radiation dose to the population of the coastal areas of the Techa River for the period 1949–1954. Radiation Safety Issues. 2002;2:141–142. (In Russ.).
4. IDEF5 Method Report. Knowledge Based Systems, Inc. 1408 University Drive East. College Station, Texas 77840. (409):260–5274.
5. Vernikov GG. Ontological Research Standard of IDEF5. <http://www.cfin.ru/vernikov/idef5.shtml>. Updated on 05.03.2014. (In Russ.).
6. Russian National Report “30 Years of the Chernobyl Accident: Results and Prospects for Overcoming its Consequences in Russia. 1986–2016”. M. 2016. 202 p. (In Russ.).
7. Bulgakov VG, Katkova MN, Kupriyanova IA, Ageeva NV. Experience of knowledge preservation about the consequences of radiation accidents and activities to overcome the consequences of these accidents by the example of the Chernobyl accident. Scientific-Practical Conference “Radioactivity after nuclear explosions and accidents: consequences and ways of overcoming”. Theses of reports. Obninsk. 2016. 102 p. (In Russ.).

For citation: Kupriyanova IA, Katkova MN. View Archival Presentation of Archival Information on the Overcoming the Consequences of Radiation Accidents through Internet-Portal. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(2):18–24. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5ac61ad45ede28.13528430

Ю.Д. Удалов¹, И.В. Васильева¹, А.В. Гордиенко², С.А. Бахарев¹**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ОНКОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ,
ПОДВЕРГАВШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ В УСЛОВИЯХ ПРОИЗВОДСТВА**

1. Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России. E-mail: fmbsc-fmbsa@bk.ru;
2. Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ю.Д. Удалов – к.м.н., врач высшей категории, зам. ген. директора; И.В. Васильева – к.м.н., зав. кабинетом, врач-статистик;
А.В. Гордиенко – д.м.н., профессор, зав. кафедрой; С.А. Бахарев – врач, анестезиолог-реаниматолог

Реферат

Цель: Выявление факторов риска, влияющих на исход лечения пациента, их ранжирование по вкладу в исход лечения, а также определение возможности их дополнительной диагностической оценки и коррекции при отклонении на этапе предоперационной подготовки с последующим построением прогностической модели.

Материал и методы: В исследование включены пациенты, получавшие лечение в отделениях хирургического профиля в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с января 2009 по июль 2017 г., в т.ч. работники объектов использования атомной энергии, подвергающиеся воздействию ионизирующего излучения в профессиональных условиях. Исследование проведено на 112 пациентах, из которых 42 (37,5 %) мужчины и 70 (62,5 %) женщин в возрасте от 25 до 85 лет (59,6 ± 13,2). Среди лиц, включенных в исследование, 25 мужчин и 26 женщин подвергались длительному воздействию ионизирующего излучения от внешних источников в условиях производства в течение трудовой деятельности в пределах годовых предельно допустимых доз в среднем 124,6 ± 10,7 мЗв. Стаж работы в условиях воздействия ионизирующего излучения колебался от 5 до 35 лет, составив в среднем 24 года. Средний возраст составил 59,1 ± 13,4 лет. По исходу госпитализации после хирургического лечения 51 пациент выписан (45,5 %), а 61 (54,5 %) – умер. У всех пациентов был произведен сбор параметров функционирования различных органов и систем, в т.ч. с учетом анамнестических данных пациентов онкологического профиля, с дифференцировкой по конечному исходу хирургического лечения. Для определения ведущих факторов риска летального исхода онкохирургического больного использовался критерий χ^2 Фишера. На основании ведущих факторов риска для построения математических моделей было использовано уравнение логистической регрессии. Анализ математических моделей произведен с помощью анализа площади под характеристическими ROC-кривыми.

Результаты: С помощью критерия χ^2 Фишера были определены факторы, по которым различаются группы выживших и умерших пациентов: возраст пациента, индекс массы тела, наличие нарушений ритма сердца в анамнезе, фракция сердечного выброса, уровень гемоглобина в крови, наличие белка в моче, показатель МНО в коагулограмме. На базе выявленных факторов путем использования метода бинарной логистической регрессии были построены двенадцать математических моделей, позволяющих разделить пациентов на группы с исходами госпитализации умер/выжил после оперативного вмешательства. Была выбрана математическая модель, обладающая наилучшей дискриминационной способностью. На основании прогностической модели было построено решающее правило, позволяющее ранжировать пациентов на три группы: зеленая (пациенты с минимальным риском летального исхода), желтая (пациенты, нуждающиеся в предоперационной коррекции), красная (пациенты с максимальным риском летального исхода, решение об оперативном вмешательстве необходимо решать на консилиуме).

Ключевые слова: прогностические шкалы, прогноз летальности онкохирургических пациентов, радиационное воздействие

Поступила: 12.02.2018. Принята к публикации: 16.03.2018

Введение

С повышением продолжительности жизни населения повышается риск заболеваемости его сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. Наряду с этим онкологические заболевания, помимо генетической предрасположенности, связаны с профессиональной деятельностью человека, такой как судостроительная, оборонная, авиационная и атомная промышленности [1]. При этом злокачественные новообразования, развивающихся под действием производственных канцерогенов, могут поражать практически любые органы и системы и нередко развиваются через годы и даже десятилетия после прекращения контакта с канцерогеном [2]. В соответствии с современными представлениями, онкологический риск является одним из основных стохастических эффектов воздействия ионизирующего излучения на здоровье человека [3]. Таким образом, в рамках мероприятий по преодолению последствий радиационного воздействия разработка методик, направленных на сохране-

ние и восстановление здоровья лиц, подвергающихся воздействию радиации и страдающих онкологическими заболеваниями, является актуальной задачей.

Наиболее распространённым методом лечения онкологических заболеваний является применение хирургических методов лечения. Несмотря на успешные методики хирургического лечения, проблема послеоперационной летальности, в т.ч. и в случаях злокачественных новообразований, не теряет своей актуальности и по настоящее время [4–7]. На данный момент, плановые хирургические вмешательства составляют более половины среди всех операций в Российской Федерации, из них более 20–30 % выполняется по поводу онкологических заболеваний. Характерным является увеличение количества оперированных больных старших возрастных групп с тяжелой сопутствующей патологией и высоким процентом послеоперационных осложнений [6–8].

На настоящий момент еще не сформирован единый подход к принятию решения о проведении

планового оперативного вмешательства при онкохирургической патологии, несмотря на соответствующие рекомендации в различных источниках. Соответственно, в современной медицине остро стоит вопрос об объективной оценке общесоматического состояния больного и оценке риска предстоящего оперативного вмешательства для разработки индивидуализированной тактики подготовки к хирургическому лечению у каждого конкретного больного [9–12]. Потребность во внедрении в клиническую практику новых подходов и технологий, а также схем лечения, позволяющих по-новому взглянуть на возможности решения задач прогнозирования критических исходов плановых операций, определила цель нашего исследования [13]. Результатом нашего исследования стало построение решающего правила для выявления возможности проведения операции, а также определение вероятности летального исхода при хирургическом вмешательстве пациентов с онкологическими заболеваниями.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, получавшие лечение в отделениях хирургического профиля в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с января 2009 по июль 2017 г., в т.ч. работники объектов использования атомной энергии, подвергающиеся воздействию ионизирующего излучения в профессиональных условиях. Критериями включения в исследование было поступление хирургического пациента в отделение онкологического профиля с пятью и более сопутствующими заболеваниями для планового оперативного вмешательства, гистологически верифицированный онкологический процесс, ранее документально подтвержденные сопутствующие патологии.

Исследование проведено на 112 пациентах, из которых 42 (37,5 %) мужчины и 70 (62,5 %) женщин в возрасте от 25 до 85 лет ($59,6 \pm 13,2$). Среди лиц, включенных в исследование, 25 мужчин и 26 женщин подвергались длительному воздействию ионизирующего излучения от внешних источников в условиях производства в течение трудовой деятельности в пределах годовых предельно допустимых доз составив в среднем $124,6 \pm 10,7$ мЗв. Стаж работы в условиях воздействия ионизирующего излучения колебался от 5 до 35 лет, составив в среднем 24 года. Средний возраст составил $59,1 \pm 13,4$ лет. По исходу госпитализации после хирургического лечения 51 пациент выписан (45,5 %), а 61 (54,5 %) – умер.

У всех пациентов был произведен сбор параметров функционирования различных органов и систем, в т.ч. с учетом анамнестических данных с дифференцировкой по конечному исходу хирургического лечения. На основании полученной информации были получены данные, на основании которых с помощью применения критерия χ^2 Фишера были определены ве-

дущие факторы риска летального исхода онкохирургического больного [14].

Полученные ведущие факторы были использованы при построении математической модели, позволяющей решить задачу прогнозирования летального исхода пациента до проведения хирургического вмешательства на этапе первичного контакта с врачом-терапевтом, онкологом. Математическая модель была построена путем применения метода логистического регрессионного анализа, который представляет из себя разновидность множественной регрессии, что позволило оценивать вероятность того, что событие наступит для конкретного испытуемого (выжил/умер) [15]. Прогностическая модель представлена в виде математического уравнения:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (1)$$

где p – вероятность того, что произойдет событие (в данной статье – летальный исход); e – основание натуральных логарифмов; z – стандартное уравнение линейной регрессии.

Оценка точности прогностической модели и определение пороговых значений с максимальной чувствительностью и специфичностью проводилась с помощью характеристической кривой наблюдателя или Receiver Operating Characteristic (ROC)-анализа. Прогностическая модель считается идеальной при площади под характеристической кривой (ROC-area) более 0,9, при ROC-area от 0,8 до 0,9 – удовлетворительной, от 0,7 до 0,8 – приемлемой, и при ROC-area менее 0,7 – неудовлетворительной [17]. Описание и обработка данных проведены в программе Excel и статистическом пакете SPSS 17.0. Программное решение было реализовано в Access Microsoft.

Результаты и обсуждение

База данных параметров функционального состояния органов и систем для прогноза летального исхода хирургических пациентов онкологического профиля (с пятью и более сопутствующими заболеваниями) была построена на основании сбора информации о функционировании различных органов и систем, в т.ч. с учетом анамнестических данных пациентов. Нами были выделены предполагаемые и наиболее часто встречающиеся в научной и клинической практике факторы: возраст пациента, индекс массы тела пациента (ИМТ), наличие нарушения ритма сердца и инфаркт миокарда в анамнезе, наличие снижения фракции выброса, уровень гемоглобина крови, наличие белка в моче, уровень МНО по коагулограмме, длительность оперативного вмешательства, а также индивидуальная суммарно накопленная доза внешнего облучения, влияние которых исследовалось на исход лечения онкохирургического пациента [11, 12]. Характеристика количественных параметров представлена в табл. 1.

Таблица 1

Описательная статистика параметров, вошедших в исследование

Параметр	Исход госпитализации оперируемого пациента	
	Выжил (51)	Умер (61 пациент)
	М ± σ	М ± σ
Возраст до 70 лет	57,9 ± 11,7	60,5 ± 14,6
ИМТ в пределах нормы	26,83 ± 5,75	24,13 ± 4,82
Уровень Hb	123,9 ± 20,51	112,0 ± 29,4
Уровень МНО	1,11 ± 0,28	1,32 ± 0,43
Прод. операции, ч	4,1 ± 2,1	3,9 ± 3,2

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ЭКГ – электрокардиограмма; Hb – гемоглобин; МНО – международное нормализованное отношение в коагулограмме, Прод. операции – продолжительность операции, ч; М – среднее значение; σ – стандартное отклонение

С помощью критерия χ^2 Фишера были определены ведущие факторы риска летального исхода онкохирургического больного для двух групп (умершие/выжившие) по исходным значениям, которые позволили ли бы достоверно отнести пациентов в группы с потенциально благоприятным и неблагоприятным исходами. Для этого все параметры каждого пациента также оценивались в виде бинарного показателя – есть нарушение показателя или нет [14].

На основании бинарного распределения каждого параметра в группе выживших и умерших пациентов также были построены таблицы сопряженности и вычислено значение p с помощью критерия χ^2 Фишера (табл. 2). Результаты значения p интерпретировались следующим образом [15]:

- $p > 0,05$ – предположение о том, что сравниваемые группы не отличаются, подтверждается;
- $p < 0,05$ – предположение о том, что сравниваемые группы не отличаются, опровергается.

По полученным результатам сравнения групп выживших и умерших пациентов по возрасту показал, что данные группы различаются ($p = 0,0002$), и данный параметр может влиять на исход послеоперационного больного онкологического профиля. Результаты срав-

нения двух групп по параметру ИМТ показал, что пациенты двух групп различаются ($p = 0,002$), и что данный показатель также может влиять на исход лечения оперируемого больного. Статистический анализ исследуемых групп по наличию нарушений ритма сердца у пациента показал наличие статистически достоверного различия между ($p < 0,001$), и данный параметр также может влиять на решение необходимости проведения хирургического вмешательства. Анализ сравнения двух групп по низкому показателю фракции сердечного выброса не может быть достоверно оценен из-за неполноты данных, но клинически есть основания считать данный фактор прогностически значимым для прямого отказа в плановом хирургическом вмешательстве. Сравнение групп по уровню гемоглобина в крови до операции также показал, что группы достоверно статистически различаются ($p < 0,001$), и данный фактор может критерием для применения в перечне ранжируемых. Критерий отнесения пациента в ту или иную группу – уровень гемоглобина более или менее 100 г/л. Анализ сравнения групп по наличию нарушений почечной функции у пациента (наличие белка в моче более 0,5 г/л) показал, что группы статистически достоверно различаются ($p = 0,0338$), и данный параметр может быть критерием для оценки вклада в исход хирургического вмешательства. Изучение показателя системы свертывания крови международного нормализованного соотношения (МНО) показал, что нарушения в данной системе крови статистически отличались в группах ($p < 0,001$), и данный параметр мог повлиять на оценку исхода лечения пациентов в раннем послеоперационном периоде. Статистический анализ по признаку наличия профессионального радиационного воздействия показал отсутствие статистически достоверных различий у исследуемых групп ($p > 0,1$), что дает основание не учитывать данный параметр при решении необходимости проведения хирургического вмешательства.

Таким образом, проведенный статистический анализ в группах выживших и умерших пациентов после хирургического вмешательства показал, что группы

Таблица 2

Таблица сопряженности для исследуемых параметров

	Исход госпитализации оперируемого пациента			Исход госпитализации оперируемого пациента		p
	Выжил	Умер		Выжил	Умер	
Наблюдаемый показатель до операции, наличие отклонений, нет	n_{11}	n_{21}	Наблюдаемый показатель до операции, наличие отклонений, да	n_{12}	n_{22}	p
Возраст до 70 лет	47	38	Возраст 70 лет и старше	4	23	0,002
ИМТ в пределах нормы	17	42	ИМТ не в пределах нормы	34	19	0,002
Нарушений ритма сердца нет	49	27	Нарушения ритма сердца есть	2	34	< 0,001
Фракция выброса $\geq 45\%$	50	61	Фракция выброса < 45 %	1	0	0,4554
Нарушения уровня Hb нет	45	31	Нарушения уровня Hb есть	6	30	< 0,001
Наличие белка в моче нет	40	37	Наличие белка в моче есть	11	24	0,0338
МНО < 1,5	50	47	МНО > 1,5	1	14	< 0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЭКГ – электрокардиограмма, Hb – гемоглобин, МНО – международное нормализованное отношение в коагулограмме, p – уровень значимости, $p < 0,05$ сравниваемые группы различаются по данному параметру

Таблица 3

Параметры модели в математической формуле (1)

Параметр	Возможные варианты значений:
Возраст	Абсолютное значение; \geq или $<$ 70 лет
Индекс массы тела (ИМТ)	$19 \leq \text{ИМТ} \leq 24$, да/нет
Нарушения ритма сердца по ЭКГ в анамнезе	да/нет
Уровень гемоглобина в крови (Hb, г/мл)	Абсолютное значение; $\text{Hb} \leq 100$ да/нет
Наличие белка в моче	Абсолютное значение; есть/нет
Показатель МНО	Абсолютное значение; $\geq 1,5$ да/нет
Длительность операции, ч	Абсолютное значение: ≥ 2 часов да/нет

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЭКГ – электрокардиограмма, Hb – гемоглобин, МНО – международное нормализованное отношение в коагулограмме

значимо ($p < 0,05$) различаются по следующим показателям: возраст, индекс массы тела, наличие нарушений ритма сердца, изменения уровня гемоглобина крови, наличие белка в моче, показателю МНО. Значения данных показателей должны учитываться при определении тактики ведения пациента на предоперационном этапе.

Для построения математической модели, позволяющей разделить пациентов на группы с исходом госпитализации (умер/выжил после операции) был использован метод логистической регрессии [16, 17]. При этом дифференциация пациентов была проведена по выше отобраным показателям, влияющим на исход лечения пациента.

Данные параметры оценены как абсолютные значения и как показатели бинарного ответа отклонения от выбранных пороговых точек отсечения (табл. 3).

Задачей, заложенной в статистическое исследование, было определение вероятности того, что пациент будет отнесен к потенциально выжившим или к группе пациентов с потенциальным летальным исходами.

Построение математической модели по формуле (1) было произведено в двенадцати вариантах (табл. 4). Применение метода логистической регрессии позволило получить соответствующие результаты для каждого варианта.

Для апробации полученных математических моделей был произведен анализ полученных формул на основании данных для пациентов, вошедших в исследование. С этой целью для каждого пациента были рассчитаны значения каждой шкалы и определена вероятность летального исхода. На основании полученных результатов были построены ROC-кривые для каждой математической модели и определены значения площадей под этими кривыми (табл. 4).

Анализ полученных результатов показал, что прогностические модели с площадью под ROC-кривой более 0,9 были получены в случаях бинарного учета параметров, среди которых наилучшей разделительной способностью обладают прогностические модели, учитывающие разделение пациентов по возрасту, причем площадь под ROC-кривой таких прогностических моделей была равной и более 0,915. Из трех получен-

ных прогностических моделей с площадями ROC-кривых более 0,915, как более простая для расчета, нами была выбрана модель, основанная на разделении пациентов на группы до и после 70 лет с учетом бинарного распределения параметров до операции при длительности операции более или менее двух часов, т.е. модель № 12 (табл. 4, рис. 1).

Для построения решающего правила у данной модели были определены точки отсечения, позволяющие разделить пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным исходами. В математической оценке предполагается, что для разделения на две группы используется порог или точка отсечения, которая определяется оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, что позволяет отнести конкретный случай к группе с положительным или отрицательным результатом. Точка отсечения определяет ценность модели и означает, что при минимизации количества ложноотрицательных прогнозов (высокой чувствительности) выбирается точка с достаточно высокой специфичностью (уменьшение количества пациентов ложно отнесенных к группе со смертельным исходом). Нами были приняты определения, при которых значение чувствительности было выше 0,700, а значение специфичности не ниже – 0,700 (данный способ выбора точки отсечения позволяет

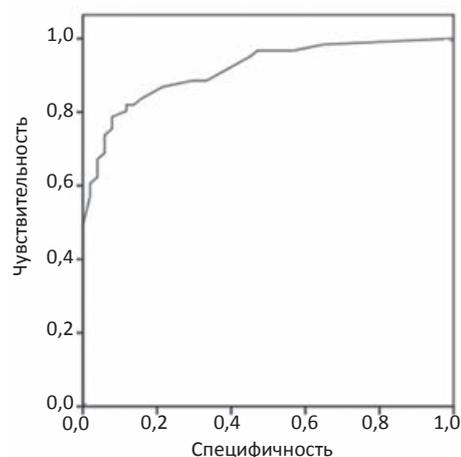


Рис. 1. ROC-кривая прогностической модели при разделении пациентов на группы до и после 70 лет с учетом бинарного распределения параметров до операции при длительности операции более или менее двух часов

Таблица 4

Значение площадей под ROC-кривыми математических моделей

№	Математическая модель	Уравнение регрессии, z	AUROC	Станд. погрешность	Доверительный интервал
1	Абсолютные значения до операции, без учета длительности операции	$-1,985+0,005 \times \text{Возраст} - 1,729 \times \text{ИМТ} + 3,501 \times \text{Нарушен.ЭКГ} - 0,003 \times \text{Нб} + 0,409 \times \text{Б} + 1,553 \times \text{МНО}$	0,863	0,035	0,795–0,931
2	Абсолютные значения до операции с учетом длительности операции	$-2,023+0,005 \times \text{Возраст} - 1,728 \times \text{ИМТ} + 3,502 \times \text{Нарушен.ЭКГ} - 0,003 \times \text{Нб} + 0,408 \times \text{Б} + 1,559 \times \text{МНО} + 0,005 \times \text{Длит. операции}$	0,863	0,035	0,795–0,931
3	Абсолютные значения до операции с учетом длительности операции более или менее двух часов	$-0,418+0,002 \times \text{Возраст} - 1,752 \times \text{ИМТ} + 3,518 \times \text{Нарушен.ЭКГ} - 0,005 \times \text{Нб} + 0,595 \times \text{Б} + 1,248 \times \text{МНО} - 1,154 \times \text{Длит. операции}$	0,869	0,035	0,800–0,937
4	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с абсолютными значениями параметров до операции без учета длительности операции	$-2,614+1,580 \times \text{Возраст} - 1,787 \times \text{ИМТ} + 3,346 \times \text{Нарушен.ЭКГ} - 0,000 \times \text{Нб} + 0,575 \times \text{Б} + 1,876 \times \text{МНО}$	0,868	0,035	0,800–0,936
5	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с абсолютными значениями параметров до операции с учетом длительности операции	$-2,721+1,602 \times \text{Возраст} - 1,782 \times \text{ИМТ} + 3,366 \times \text{Нарушен.ЭКГ} - 0,000 \times \text{Нб} + 0,569 \times \text{Б} + 1,896 \times \text{МНО} + 0,022 \times \text{Длит. операции}$	0,867	0,032	0,799–0,935
6	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с абсолютными значениями параметров до операции с учетом длительности операции более или менее двух часов	$-1,186+1,460 \times \text{Возраст} - 1,818 \times \text{ИМТ} + 3,274 \times \text{Нарушен.ЭКГ} - 0,003 \times \text{Нб} + 0,574 \times \text{Б} + 1,605 \times \text{МНО} - 1,104 \times \text{Длит. операции}$	0,883	0,032	0,820–0,946
7	Бинарное распределение параметров до операции, с абсолютным значением возраста, без учета длительности операции	$-1,771+0,018 \times \text{Возраст} - 1,284 \times \text{ИМТ} + 3,326 \times \text{Нарушен.ЭКГ} + 1,233 \times \text{Нб} + 0,439 \times \text{Б} + 2,589 \times \text{МНО}$	0,904	0,028	0,850–0,958
8	Бинарное распределение параметров до операции, с абсолютным значением возраста с учетом длительности операции	$-2,171+0,020 \times \text{Возраст} - 1,278 \times \text{ИМТ} + 3,325 \times \text{Нарушен.ЭКГ} + 1,296 \times \text{Нб} + 0,462 \times \text{Б} + 2,737 \times \text{МНО} - 0,061 \times \text{Длит. операции}$	0,906	0,027	0,854–0,959
9	Бинарное распределение параметров до операции, с абсолютным значением возраста с учетом длительности более или менее двух часов	$-1,443+0,020 \times \text{Возраст} - 1,295 \times \text{ИМТ} + 3,356 \times \text{Нарушен.ЭКГ} + 1,170 \times \text{Нб} + 0,493 \times \text{Б} + 2,368 \times \text{МНО} - 0,542 \times \text{Длит. операции}$	0,903	0,028	0,848–0,958
10	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с учетом бинарного распределения параметров до операции, без учета длительности операции	$-1,007+1,810 \times \text{Возраст} - 1,293 \times \text{ИМТ} + 3,323 \times \text{Нарушен.ЭКГ} + 1,058 \times \text{Нб} + 0,516 \times \text{Б} + 2,677 \times \text{МНО}$	0,916	0,025	0,866–0,965
11	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с учетом бинарного распределения параметров до операции и длительности операции	$-1,268+1,819 \times \text{Возраст} - 1,277 \times \text{ИМТ} + 3,343 \times \text{Нарушен.ЭКГ} + 1,115 \times \text{Нб} + 0,534 \times \text{Б} + 2,799 \times \text{МНО} + 0,055 \times \text{Длит. операции}$	0,919	0,024	0,872–0,967
12	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с учетом бинарного распределения параметров до операции при длительности операции более или менее двух часов	$-0,427+1,961 \times \text{Возраст} - 1,317 \times \text{ИМТ} + 3,372 \times \text{Нарушен.ЭКГ} + 0,955 \times \text{Нб} + 0,579 \times \text{Б} + 2,352 \times \text{МНО} - 0,749 \times \text{Длит. операции}$	0,916	0,026	0,865–0,966

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЭКГ – электрокардиограмма, Нб – гемоглобин, Б – белок, МНО – международное нормализованное отношение в коагулограмме, Длит.операции – предположительная длительность операции, AUROC – площадь ROC-кривой

Таблица 5

Точки отсечения для построения решающего правила

Математическая модель	Разделение пациентов на группы до и после 70 лет с учетом бинарного распределения параметров до операции с учетом длительности операции более или менее двух часов			
	Se	Sp	Вероятность летального исхода, %	Зона
Выбор Cut-off				
Se > 0,9 Sp > 0,7	0,885	0,667	$p \leq 23,7$	Зеленая
0,7 < Se < 0,9 0,7 < Sp < 0,9	> 0,705 < 0,885	< 0,667 > 0,941	$23,7 < p < 80,9$	Желтая
Se > 0,7 Sp > 0,9	0,705	0,941	$p \geq 80,9$	Красная

Примечание: p – вероятность летального исхода, Se – чувствительность, Sp – специфичность

Рис. 2. Окно ввода данных о пациенте

Рис. 3. Окна печати вывода полученных результатов в виде светофора

выявлять подавляющее большинство пациентов с неблагоприятными исходами (70 %) [18].

Решающее правило было построено по типу светофора: Зеленый, Желтый, Красный. Зеленый означает минимальный риск летального исхода онкохирургического пациента, Красный – максимальный риск летального исхода и Желтый – пациенты, требующие предоперационной коррекции состояния (табл. 5). В Зеленую зону были отнесены пациенты, у которых расчетное значение вероятности летального исхода было ниже первой точки отсечения. При этом первая точка отсечения выбиралась на уровне вероятности летального исхода, при котором значение чувствительности было более 0,9 и значение чувствительности не менее 0,7, что позволило бы выделить пациентов с низким риском летального исхода. В Красную зону были отнесены пациенты, у которых расчетное значение вероятности летального исхода было ниже второй точки отсечения. В свою очередь, вторая точка отсечения была выбрана на уровне вероятности летального исхода, при котором значение чувствительности модели было не менее 0,7, а значение специфичности было не менее 0,9, что позволило выбрать пациентов с максимальным риском летального исхода [18]. Пациенты, чьи вероятности летального исхода

были в промежутке между первой и второй точками отсечения, были отнесены в Желтую зону.

На основании полученных данных решающее правило выглядит следующим образом:

- при $p \leq 23,7$ – пациенты относятся в Зеленую зону;
- при $p < 80,9$ и $p > 23,7$ – пациенты относятся в Желтую зону;
- при $p \geq 80,9$ – пациенты относятся в Красную зону.

Решающее правило было реализовано с помощью стандартного программного обеспечения Access Microsoft Office Access 2007 в виде программного продукта «Онкопрогноз 1.0», позволяющего произвести расчеты на любом персональном компьютере с указанными приложениями.

Данная программа состоит из вкладок:

- начало работы;
- инструкция;
- окна расчета вероятности летального исхода;
- окна печати вывода полученных результатов в виде светофора;

Полученные результаты выглядят соответствующим образом (см. рис. 2 и 3).

Разработанная программа прогноза осложненного течения раннего послеоперационного периода у соматически ослабленных больных позволяет не только прогнозировать летальный исход с чувствительностью более 90 % и специфичностью более 70 %, а также мотивированно отказывать в оперативном вмешательстве, предложив альтернативные методы лечения, но и предоставляет возможность определить группу пациентов нуждающаяся в предоперационной подготовке.

Заключение

Рассмотренные параметры функционального состояния органов и систем для прогноза летального исхода хирургических пациентов онкологического профиля (с пятью и более сопутствующими заболеваниями) позволили определить факторы, влияющие на исход лечения хирургических пациентов с онкопатологией. К полученным факторам, позволяющим отнести пациента в группу умерших или выживших, отнесены: возраст, индекс массы тела, наличие нарушение ритма сердца, значение уровня гемоглобина в крови, наличие белка в моче, и уровень показателя МНО коагулограммы. Профессиональное радиационное воздействие при условии соблюдения норм радиационной безопасности не оказало влияния на решение необходимости проведения хирургического вмешательства у пациентов онкохирургического профиля.

Данные факторы дали возможность построить математические модели, позволяющие разделить пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным исходами, с возможностью определения прогнозируемой вероятности летального исхода. Последующий анализ полученных ROC-кривых позволил выделить прогностическую модель с наилучшей прогностиче-

ской точностью. На основании анализа ROC-кривой построено решающее правило путем определения точки отсечения, позволяющей разделить пациентов на группы по конечному исходу хирургического лечения с чувствительностью более 0,9 и специфичностью не менее 0,7. Программный продукт, основанный на данном решающем правиле, позволяет ранжировать пациентов по степени риска летального исхода на три группы: Зеленая – группа с минимальным риском летального исхода; Желтая – группа, требующая проведения предоперационной подготовки, и Красная – группа с максимальным риском летального исхода, для которой тактику лечения необходимо определить индивидуально на консилиуме. Данное решение позволяет определить конкретные факторы риска для онкохирургического пациента, ранжировать вклад каждого из факторов в конечный исход лечения, а также определить пути дополнительной диагностики и коррекции отклоненных показателей на этапе предоперационной подготовки.

Прогностическая модель, а также программа может быть использована врачами хирургических специальностей на этапе от первичного контакта с пациентом до принятия решения на оперативное вмешательство.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Профессиональная заболеваемость работников предприятий, прикрепленных на медицинское обслуживание к ФМБА России. // II научно-практическая конференция ФМБА России «Современные аспекты промышленного здравоохранения в системе федерального медико-биологического агентства», Москва, 24.11.2006. Под общ. ред. В.В. Уйбы. – М. 2006. С. 115–118.
2. Демин С.Н., Кротов В.А. Основные задачи промышленно-санитарного надзора на современном этапе // М-лы конференции «80 лет Госсанэпидслужбе РФ и 55 лет Федеральному управлению “Медбиоэкстрем”». Под ред. В.А. Кротова. – СПб. 2002. С. 99–106.
3. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. United Nations. New York. 2000. P. 297–450.
4. Криворучко И.А., Тарабан И.А. Повторные операции при внутрибрюшных послеоперационных осложнениях // Хирургия (Восточная Европа). 2012. № 3. С. 66–67.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. Рос. онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3 (прил. 1).
6. Mohammed S., Van Buren Ii G., McElhany A., et al. Delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: Incidence, risk factors, and healthcare utilization // W. J. Gastrointest. Surg. 2017. Vol. 9. № 3. P. 73–81. DOI: 10.4240/wjgs.v9.i3.73.
7. Кукош М.В., Демченко В.И., Гомозов Г.И. Лечебно-диагностический алгоритм для больных с внутрибрюшными послеоперационными осложнениями // Мед. альманах. 2011. № 2. С. 96–98.
8. Бакурова Е.М., Миронова К.А., Зуйков С.А., Верховая О.А. Некоторые патохимические механизмы развития гемической гипоксии у больных раком желудка // Таврический мед.-биол. вестник. 2012. Т. 15. № 3–2. С. 31–33.
9. Бухвалов А.Г., Лебедева Ю.В., Грекова Н.М., Бордуновский В.Н. Возможности снижения числа послеоперационных осложнений и летальных исходов при гнойно-деструктивных осложнениях небиллярного острого тяжелого панкреатита // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-1. С. 41–45.
10. Colloca G., Monfardini S. // J. Geriatr. Oncol. 2017. Vol. 27. PII: S1879-4068(17)30031-0. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.02.005.
11. Власов П.А., Зубенков М.В., Мыкот Е.Н. Коррекция проявлений хирургической агрессии в раннем послеоперационном периоде // В кн.: «Актуальные вопросы медицинской науки. Сб. науч. работ студентов и молодых ученых Всероссийской конференции с международным участием. Тезисы докладов. – Ярославская гос. мед. академия. 2009. С. 233–234.
12. González-Martínez, S., Martín-Baranera M., Martí-Sauri I. et al. Comparison of the risk prediction systems POSSUM and P-POSSUM with the Surgical Risk Scale: A prospective cohort study of 721 patients // Int. J. Surg. 2016. Vol. 29. P. 19–24. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.03.005.
13. Кобринский Б.А., Зарубина Т.В. Медицинская информатика. – М.: Академия. 2009. 192 с.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера. 2000. 312 с.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика. 1998. 462 с.
16. Harrell F.E., Califf R.M., Pryor D.P. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems and suggested solutions // Stat. Med. 1984. № 3. P. 143.
17. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression [электронный ресурс]. – John Wiley and Sons. New York. 2000. P. 397.
18. Васильева И.В. Оценка точности прогностических шкал в условиях специализированного стационара у детей с травмами: дис. к-та мед. наук. М. 2017. 153 с.

Для цитирования: Удалов Ю.Д., Васильева И.В., Гордиенко А.В., Бахарев С.А. Математическая модель и программное обеспечение для прогнозирования вероятности летального исхода онкохирургических пациентов, подвергавшихся радиационному воздействию в условиях производства // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. С. 25–32. DOI: 10.12737/article_5ac61d88969a97.33709654

Mathematical Model and Software for Prognosis the of Probability of the Lethal Outcome of Oncosurgical Patients Exposed to Radiation Exposure in the Conditions of Production

Yu.D. Udalov¹, I.V. Vasilyeva¹, A.V. Gordienko², S.A. Bakharev¹

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: fmbc-fmba@bk.ru;

2. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Yu.D. Udalov – PhD Med., Deputy Director General; I.V. Vasilyeva – PhD Med., Medical Statistician; A.V. Gordienko – Dr. Sc. Med., Prof., Head of Dep.; S.A. Bakharev – Physician, Anesthesiologist

Abstract

Purpose: Identification of risk factors that influence the outcome of the patient, their ranking on the contribution to the outcome of treatment, as well as determining the possibility of their additional diagnostic evaluation and correction in the deviation at the preoperative preparation stage with the subsequent construction of a prognostic model.

Material and methods: The study included patients who received treatment in the surgical department in A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center from January 2009 to July 2017, including workers of nuclear facilities that are exposed to ionizing radiation in professional conditions. The study was conducted in 112 patients, 42 of whom (37.5 %) were men and 70 (62.5 %) women aged 25 to 85 years (59.6 ± 13.2). Among the persons included in the study, 25 men and 26 women were exposed to long-term exposure to ionizing radiation from external sources under production conditions during labor activity within the limits of annual maximum permissible doses, averaged 124.6 ± 10.7 mSv. The work experience under conditions of exposure to ionizing radiation ranged from 5 to 35 years, an average of 24 years. The mean age was 59.1 ± 13.4 years. At the end of hospitalization after surgical treatment, 51 patients were discharged (45.5 %), and 61 (54.5 %) died. In all patients, the parameters of the functioning of various organs and systems were collected, including taking into account the anamnestic data of oncological patients, with differentiation in the final outcome of surgical treatment. To determine the leading risk factors for the lethal outcome of the oncosurgical patient, the Fisher criterion χ^2 was used. Based on the leading risk factors for constructing mathematical models, the logistic regression equation was used. The mathematical models were analyzed by researching the area under the ROC curves.

Results: Using the Fisher criterion χ^2 , factors were determined by which the groups of survivors and died patients differ: patient age, body mass index, history of heart rhythm disorders, fraction of cardiac output, Hb level in the blood, presence of protein in urine, INR indicator in coagulograms. Based on the identified factors, twelve mathematical models were constructed using the binary logistic regression method, allowing patients to be divided into groups with the outcomes of hospitalization died / survived after surgery. A mathematical model with the best discriminating ability was chosen. Based on the prognostic model, a decision rule was designed that allows to rank patients into three groups: green (patients with a minimal risk of death), yellow (patients who need preoperative correction), red (patients with the maximum risk of death, decision about surgery is necessary to be solved on a consultation).

Key words: prognostic score, prognosis of lethal outcome of oncosurgical patients, radioactive exposure

REFERENCES

- Occupational morbidity of employees of enterprises contracted for medical services to the FMBA of Russia. II Scientific and Practical Conference of the Federal Medical Biological Agency of Russia "Modern Aspects of Industrial Health in the System of the Federal Medical Biological Agency", Moscow, 2006, Nov 24. Uiba VV, editor. Moscow; 2006. P. 115-118. (In Russ.).
- Demin SN, Krotov VA. The main tasks of industrial and sanitary supervision at the current stage. Materials of the conference 80 years of the State Sanitary and Epidemiological Service of Russia and 55 years of the Federal Agency "Medbioextrem". Krotova VA, editor. St. Petersburg; 2002:99-106. (In Russ.).
- UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. United Nations. New York; 2000:297-450.
- Krivoruchko IA, Taraban IA. Repeated operations with intra-abdominal postoperative complication. Surgery Eastern Europe. 2012;(3):66-67. (In Russ.).
- Davydov MI, Axel EM. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2007 // Vestn. N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS. 2009;20(3) (Appendix 1). (In Russ.).
- Mohammed S, Van Buren IiG, McElhany A, et al. Delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: Incidence, risk factors, and healthcare utilization. World J Gastrointest Surg. 2017 Mar 27;9(3):73-81. DOI: 10.4240/wjgs.v9.i3.73.
- Kukosh MV, Demchenko VI, Gomofov GI. Treatment-diagnostic algorithm for patients with intra-abdominal postoperative complications. Med. Almanac. 2011;(2):96-98. (In Russ.).
- Bakurova EM, Mironova KA, Zuikov SA, Verkhova OA. Some pathochemical mechanisms of the development of hemic hypoxia in patients with gastric cancer. Tavrichesky Med. Biol. Bull. 2012;15(3-2):31-33. (In Russ.).
- Bukhvalov AG, Lebedeva YuV, Grekova NM, Bordunovskiy VN. Opportunities to reduce the number of postoperative complications and deaths in purulent-destructive complications of non-biliary acute severe pancreatitis. Fundamental Studies. 2015;(1-1):41-45. (In Russ.).
- Colloca G, Monfardini S. A contribution to the future of geriatric oncology training: The SIOG Treviso advanced course // J Geriatr Oncol. 2017 Feb 27. pii: S1879-4068(17)30031-0. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.02.005.
- Vlasov PA, Zubenkov MV, Mykot EN. Correction of manifestations of surgical aggression in the early postoperative period. In: Actual questions of medical science Collection of scientific works of students and young scientists of the All-Russian conference with international participation: Abstracts. Yaroslavl State Medical Academy. 2009:233-4.
- Gonzalez-Martinez S, Martin-Baranera M, Marti-Sauri I et al. Comparison of the risk prediction systems POSSUM and P-POSSUM with the Surgical Risk Scale: A prospective cohort study of 721 patients. Int J Surg. 2016 May;29:19-24. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.03.005.
- Kobrinsky BA, Zarubina TV. Medical Informatics. Moscow: Academy. 2009. 192 p.
- Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Applying package application programs STATISTICA. Moscow: MediaSphere. 2000. 312 p.
- Glantz Stanton A. Primer of BIOSTATISTICS. Moscow: Practica. 1999. 462 p.
- Harrell FE, Califf RM, Pryor DP. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems and suggested solutions. Stat Med. 1984;(3):143.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression [electronic resource]. John Wiley and Sons. New York. 2000. 397 p.
- Vasilyeva IV. [Estimation of accuracy of prognostic scales in the conditions of the specialized hospital in children with injuries]: dis. Dr. Sc. Med. Sci. Moscow; 2017. 153 p.

For citation: Udalov YuD, Vasilyeva IV, Gordienko AV, Bakharev SA. Mathematical Model and Software for Prognosis the of Probability of the Lethal Outcome of Oncosurgical Patients Exposed to Radiation Exposure in the Conditions of Production. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(2):25-32. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5ac61d88969a97.33709654

С.В. Осовец, Т.В. Азизова, Е.С. Григорьева

ОЦЕНКА РИСКА И ДОЗОВЫХ ПОРОГОВ ПРИ ПЛУТОНИЕВОМ ПНЕВМОСКЛЕРОЗЕ

Южно-Уральский институт биофизики, Озерск, Челябинская обл. E-mail: clinic@subi.su

С.В. Осовец – в.н.с., к.т.н.; Т.В. Азизова – зам. директора, зав. отделом, к.м.н., член МКРЗ; Е.С. Григорьева – н.с.

Реферат

Цель: Оценка кривых риска развития плутониевого пневмосклероза (ППС), дозовых порогов и их неопределенностей у работников ПО «Маяк» на основании разработанных методов математического моделирования.

Материал и методы: Моделирование риска развития ППС и расчеты пороговых величин с их неопределенностями выполнены с использованием оценок индивидуальных поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких инкорпорированным плутонием-239 от двух дозиметрических систем работников ПО «Маяк» – ДСРМ-2008 и ДСРМ-2013. Для исследования идентифицированы 4 группы работников: с «чистым» ППС (107 чел.), со «смешанным» ППС (46 чел.), объединенная группа с ППС (153 чел.), группа сравнения (188 чел.). Для оценки кривых риска использована модель дозового распределения Вейбулла. Параметры дозовых распределений вычислялись методом наименьших квадратов. Дозовые пороги оценены с помощью двух методов – квантильных порогов и на основе функций дозовых распределений для каждой группы с ППС и группы сравнения. Стандартные неопределенности пороговых величин рассчитывали двумя методами – методом Монте-Карло и методом переноса ошибок.

Результаты: Получены кривые риска, рассчитанные по модели Вейбулла для трех групп с ППС. Результаты модельных расчетов были статистически значимы ($R^2 = 0,96 \sim 0,99$). Величина медианной поглощенной в легких дозы α -облучения D_{50} в модели Вейбулла значительно варьировала в зависимости от используемой дозиметрической системы. Например, для группы работников с «чистым» ППС $D_{50} = 0,79$ Гр при использовании ДСРМ-2008 и $D_{50} = 2,05$ Гр при использовании ДСРМ-2013, т.е. значение D_{50} различалось более чем в два раза. Величина дозового порога развития ППС, рассчитанная с использованием ДСРМ-2013, составила $D_0 = 0,63$ Гр для легких, $D_0 = 1,0$ Гр – для альвеолярно-интерстициального отдела легких. Средняя относительная неопределенность этих порогов составила $U \% = 23$ %. Квантильные дозовые пороги были на порядок меньше указанных величин, а их стандартная неопределенность, наоборот, выше 23 %.

Выводы: Впервые оценены дозовые пороги и их неопределенности для формирования ППС при внутреннем альфа-облучении. Полученные результаты представляют интерес как в научном, так и практическом плане в области радиационной безопасности и медицины.

Ключевые слова: плутониевый пневмосклероз, риск, дозовые пороги, распределение Вейбулла, стандартная неопределенность, ПО «Маяк»

Поступила: 24.01.2018. Принята к публикации: 12.02.2018

Введение

Плутониевый пневмосклероз (ППС) относится к детерминированным (тканевым) эффектам облучения [1, 2]. Детерминированные эффекты характеризуются клинически выявляемыми поражениями органов и тканей, имеют дозовые пороги, причем тяжесть поражения возрастает с увеличением дозы [3, 4]. Как было показано ранее, ППС развивается при внутреннем альфа-облучении легких от инкорпорированного плутония. Известно, что основным путем поступления альфа-активных аэрозолей плутония в организм человека в процессе профессионально-производственной деятельности являются органы дыхания. При этом величина задержки аэрозолей плутония в организме варьирует и составляет 5–70 %, что обусловлено, в первую очередь, растворимостью и дисперсностью аэрозольных частиц [5–6].

Несмотря на то, что патогенез ППС к настоящему времени подробно изучен [7–14], в последние годы появились новые публикации, в которых показано, что ППС является особым видом пневмофиброза [15, 16]. С количественной точки зрения кумулятивную функцию дозового распределения (кривую риска) у работников ПО «Маяк» с установленным диагнозом ППС впервые описал В.Ф. Хохлаков с соавторами [17]. На основе модели логнормального дозового распределения с использованием метода пробитов была получена оценка $ED_{50} = 4$ Гр и было показано, что увеличение накопленной частоты ППС наблюдалось с дозы облучения $\sim 0,3$ – $0,4$ Гр. В зарубежной литературе имеются

отдельные публикации, касающиеся эффектов внутреннего облучения от инкорпорированного плутония у человека, в которых представлена 1 %-ая квантильная оценка дозового порога, равная $\sim 0,1$ – $0,2$ Гр. Однако, в целом, следует отметить, что данные о риске и дозовых порогах формирования ППС у человека крайне ограничены.

Поэтому целью настоящего исследования являлась оценка риска и дозовых порогов с неопределенностями для развития плутониевого пневмосклероза у работников, подвергшихся профессиональному внутреннему облучению.

Материал и методы

Математическое моделирование риска развития ППС и последующие расчеты пороговых величин и их неопределенностей были проведены с использованием оценок индивидуальных поглощенных доз внутреннего альфа-облучения в легких от инкорпорированного плутония-239, полученных из двух дозиметрических систем работников ПО «Маяк» – ДСРМ-2008 [18] и ДСРМ-2013 [19], а также медицинских и других данных, полученных из медико-дозиметрической базы данных «Клиника» [20].

Отличие ДСРМ-2013 от ДСРМ-2008 заключалось в следующем: во-первых, при построении новой дозиметрической модели за счет уменьшения величины (параметра) абсорбции ^{239}Pu из легких в кровь поглощенные дозы были систематически увеличены по сравнению с дозами из предыдущей дозиметрической

Таблица 1

Суммарные поглощенные дозы внутреннего альфа-облучения на дату установления диагноза ППС (основная группа) и конец периода наблюдения (группа сравнения)

Дозовые характеристики	Основная группа		Группа сравнения	
	ДСРМ-2008	ДСРМ-2013	ДСРМ-2008	ДСРМ-2013
Средняя поглощенная доза в легких, медиана, (min-max), Гр	1,59 ± 2,71 Me = 0,63 (0,03-17,94)	2,63 ± 2,75 Me = 1,66 (0,09-17,97)	0,42 ± 0,89 Me = 0,11 (0,00-5,44)	0,57 ± 1,05 Me = 0,18 (0,0-6,62)
Средняя поглощенная доза в АИ отделе легких, медиана, (min-max), Гр	-	5,23 ± 6,33 Me = 3,01 (0,11-44,55)	-	1,11 ± 2,25 Me = 0,29 (0,01-15,34)

системы; во-вторых, для каждого работника были рассчитаны индивидуальные распределения поглощенных доз внутреннего альфа-облучения в легких и в альвеолярно-интерстициальном (АИ) отделе легких. В настоящем исследовании были использованы индивидуальные «средние» (по рассчитанным распределениям) поглощенные дозы внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония.

Для оценки риска и дозовых порогов развития ППС были идентифицированы две группы: основная группа, включающая 188 работников с ППС, и группа сравнения, в которую были подобраны 188 работников, работавших в контакте с плутонием, но у которых не был диагностирован ППС. Подбор в группу сравнения был выполнен случайным образом по следующим характеристикам: пол; год рождения (± 2 года); год начала работы на основном заводе (± 2 года); завод (плутониевый или радиохимический); окончание периода наблюдения (не позднее даты установления диагноза ППС у соответствующего случая).

В табл. 1 представлены суммарные поглощенные дозы внутреннего альфа-облучения на дату установления диагноза ППС (основная группа) и конец периода наблюдения (группа сравнения).

Для настоящего исследования были использованы индивидуальные оценки доз внешнего гамма-облучения дозиметрической системы ДСРМ-2008. Средняя поглощенная в легких доза внешнего гамма-излучения на дату установления диагноза ППС в основной группе составила $1,07 \pm 0,79$ Гр (медиана = 0,93 Гр, min = 0,03 Гр, max = 4,92 Гр), а в группе сравнения на конец периода наблюдения – $1,23 \pm 0,85$ Гр (медиана = 1,20 Гр, min = 0,01 Гр, max = 3,99 Гр).

Соотношения по полу между группами были одинаковыми 117/71 из 188 человек; средний возраст на дату установления диагноза статистически значимо не различался между группами и составил $41,7 \pm 7,8$ лет.

Следует отметить, что для расчета риска ППС и дозовых порогов в анализ были включены данные для 153 работников из 188 с индивидуальными измеренными дозами внутреннего альфа-облучения. Помимо этого, основная группа, состоящая из 153 работников с ППС, была разделена на две подгруппы: работники с «чистым» ППС (107 чел.) и работники со «смешанным» ППС (46 чел.). Как было показано ранее [7, 16], пневмоклероз «смешанной» этиологии диагностировали у работников, у которых наряду с основным фактором внутреннего альфа-облучения имели место дополнительные факторы, – такие как производственная пыль,

содержащая фиброгенные аэрозоли, наличие хронического бронхита различной этиологии, пневмонии и других заболеваний легких и бронхов в анамнезе.

Таким образом, в исследование были включены 4 группы: работники с «чистым» ППС (107 чел.), работники со «смешанным» ППС (46 чел.), работники с ППС (153 чел.), группа сравнения (188 чел.).

Для оценки риска развития ППС была использована двухпараметрическая функция распределения Вейбулла следующего вида [21]:

$$R = 1 - \exp(-\ln 2(D/D_{50})^V), \quad (1)$$

где R – риск (вероятность) радиационного поражения (эквивалентная форма обозначения риска – функция распределения $F(D)$); D – доза внешнего облучения; V – параметр формы распределения; D_{50} – медианная доза (обобщенное выражение), которое представляет медианную летальную дозу (LD_{50}), если изучаются летальные эффекты, и медианную эффективную дозу (ED_{50}), если рассматриваются нелетальные детерминированные эффекты.

Известно, что параметры дозового распределения D_{50} и V можно вычислить, по крайней мере, тремя методами: методом максимального правдоподобия (ММП), методом моментов (ММ) и методом наименьших квадратов [22].

Оценка параметров D_{50} и V дозового распределения методом наименьших квадратов (МНК) возможна с помощью минимизации по параметрам следующего функционала:

$$S^2 = \sum_{i=1}^n \left[F(D_i) - 1 + \exp \left[-\ln 2 \left(\frac{D_i}{D_{50}} \right)^V \right] \right]^2 \Rightarrow \min, \quad (2)$$

где $F(D_i)$ – значения эмпирической кумулятивной функции распределения в точках D_i ($i = 1, 2, \dots, n$); n – объем выборки.

Это задача нелинейного регрессионного анализа легко реализуется с помощью стандартных математических или статистических пакетов. В настоящем исследовании для первоначальной оценки параметров D_{50} и V распределения Вейбулла использован метод ММП и ММ, а для уточнения полученных оценок – МНК [22, 23].

Как было указано выше, целью настоящего исследования являлась оценка дозовых порогов и их неопределенностей. Ниже дано краткое описание методов таких расчетов.

Задача оценки дозовых порогов для детерминированных эффектов является сложной и неоднозначной.

Если в нашем распоряжении имеется распределение по дозам только для основной группы (в настоящем исследовании это группа работников с диагнозом ППС), а соответствующая группа сравнения (внутренний контроль) отсутствует, то по имеющейся плотности или функции распределения оценивается так называемый квантильный дозовый порог. При кратковременном остром облучении в качестве дозового порога обычно используют квантили 1 % или 5 %, но для описания некоторых эффектов или при изменении ритма облучения величина порога может быть значительно больше 5 % [21].

С другой стороны, при наличии дозового распределения для основной группы и группы сравнения на основе модели Вейбулла можно оценить, как это будет показано далее, реальные, а не только квантильные дозовые пороги. В этом случае можно использовать два способа оценки дозового порога – с помощью плотности распределения и с помощью функции распределения по дозе [24].

Таким образом, методы оценки и вычисления дозовых порогов для детерминированных эффектов, и, в частности, для ППС, можно условно разделить на три группы: метод оценки порогов на основе плотности распределения по дозе; метод оценки порогов на основе функции распределения по дозе; метод оценки квантильных (регламентированных) дозовых порогов.

В наших предыдущих публикациях [23, 24] на примере вычисления дозовых порогов развития острой и хронической лучевой болезни (ХЛБ) было показано, что из трех вышеперечисленных методов наиболее надежным и устойчивым является метод оценки порогов на основе функций дозовых распределений для основной группы и группы сравнения. Оценка пороговой величины с использованием этого метода сводится к решению следующего нелинейного уравнения:

$$e^{-\ln 2 \left(\frac{D}{D_{50}^{(2)}} \right)^{V(2)}} + e^{-\ln 2 \left(\frac{D}{D_{50}^{(1)}} \right)^{V(1)}} - 1 = 0 \quad (3)$$

Решая нелинейное уравнение итерационным методом Ньютона–Рафсона [24] относительно аргумента D , можно оценить значение параметра D_0 – порогового значения дозы. Отметим, что в уравнении (3) верхние индексы ⁽¹⁾ и ⁽²⁾ относятся соответственно к группе сравнения и основной группе.

Если в наличии имеется распределение по дозам только для основной группы (в настоящем исследовании для группы работников с ППС), а соответствующая группа сравнения (внутренний контроль) отсутствует, то по имеющейся плотности распределения или функции распределения по дозам можно вычислить регламентируемый квантильный дозовый порог. К примеру, 5 %-ый квантильный дозовый порог ($D_{5\%}$) можно вычислить при известных значениях параметров Вейбулловского распределения D_{50} и V , преобразовав формулу (3) следующим образом:

$$D_{5\%} = D_{50} \left(-\frac{\ln(1-R)}{\ln 2} \right)^{\frac{1}{V}} \quad (4)$$

При этом величина риска R в правой части формулы (4) принимается равной 0,05. Аналогично при $R = 0,01$ можно вычислить и величину 1 %-го квантильного дозового порога ($D_{1\%}$).

В настоящем исследовании были оценены регламентируемые 1 % и 5 %-ые квантильные дозовые пороги ППС с помощью формулы (4), а также вычислены практические дозовые пороги по формуле (3).

Заключительным этапом в оценке пороговых величин являлся расчет их неопределенности. В качестве меры неопределенности пороговой величины наиболее часто используют так называемую относительную стандартную неопределенность – U (%).

$$U(\%) = \frac{\sigma_x}{X} 100\% \quad (5)$$

где X – пороговая величина, σ_x – стандартное отклонение (SD) пороговой величины.

Расчеты неопределенностей пороговых величин можно провести двумя методами – методом переноса ошибок [26] и методом Монте-Карло [27]. Ранее, на примере оценки дозовых порогов развития ХЛБ, была показана идентичность оценок дозовых порогов, получаемых этими методами [28].

Результаты и обсуждение

Математическое моделирование риска развития ППС и расчеты дозовых порогов и их неопределенностей проведены с использованием оценок доз внутреннего альфа-облучения от двух дозиметрических систем ДСРМ-2008 и ДСРМ-2013 для четырех изучаемых групп.

Количественное описание кривых риска во всех изучаемых группах, полученное на основе модели Вейбулла и двух дозиметрических систем, представлено в табл. 2.

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что во всех исследуемых группах кривые риска, построенные на основе модели Вейбулла, были статистически значимы как по своим параметрам D_{50} и V ($p < 0,05$), так и в целом для модели (коэффициент детерминации R^2 варьировал в пределах от 0,96 до 0,99) при использовании обеих дозиметрических систем. Высокое качество аппроксимации исходных данных с помощью модели Вейбулла подтверждает сумма квадратов отклонений расчетных данных от исходных данных S^2 (последний столбец в табл. 2), которая варьирует в пределах от 0,084 до 0,298.

Следует отметить, однако, что величина D_{50} значительно варьировала в зависимости от используемой дозиметрической системы. К примеру, для группы работников с «чистым» ППС величина D_{50} была равной 0,798 Гр при использовании ДСРМ-2008 и 2,045 Гр при использовании индивидуальных «средних» поглощенных в легких доз внутреннего альфа-облучения при использовании ДСРМ-2013, т.е. величины различались более чем в два раза. При использовании индивидуальных «средних» доз в АИ отделе легких (ДСРМ-2013) отличие становится еще большим ($D_{50} = 3,766$ Гр). Таким образом, существенное влияние на оценку главного

Таблица 2

Количественные характеристики кривых риска для различных изучаемых групп

Группа	Параметры модели				Коэффициент детерминации, R^2	Сумма квадратов отклонений, S^2
	D_{50} , Гр	ΔD_{50} , Гр	V	ΔV		
На основе индивидуальных поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких (ДСРМ-2008)						
Работники с «чистым» ППС	0,798	0,015	0,859	0,021	0,978	0,193
Работники со «смешанным» ППС	0,442	0,016	0,934	0,048	0,957	0,164
Работники с ППС	0,708	0,010	0,876	0,017	0,980	0,251
Группа сравнения	0,053	0,001	0,666	0,009	0,988	0,192
На основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких (ДСРМ-2013)						
Работники с «чистым» ППС	2,045	0,021	1,070	0,018	0,990	0,086
Работники со «смешанным» ППС	1,291	0,023	1,385	0,049	0,978	0,084
Работники с ППС	1,764	0,016	1,138	0,017	0,988	0,151
Группа сравнения	0,201	0,003	0,754	0,012	0,984	0,246
На основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения АИ отдела легких (ДСРМ-2013)						
Работники с «чистым» ППС	3,766	0,055	0,970	0,020	0,970	0,142
Работники со «смешанным» ППС	2,302	0,055	1,127	0,044	0,974	0,101
Работники с ППС	3,234	0,035	1,014	0,017	0,985	0,181
Группа сравнения	0,311	0,005	0,723	0,013	0,980	0,298

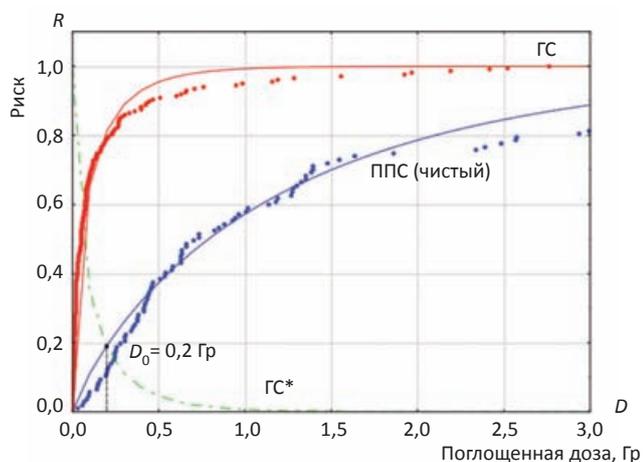


Рис. 1. Кривые риска и дозовый порог для развития «чистого» ППС, рассчитанные на основе поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких по ДСРМ-2008

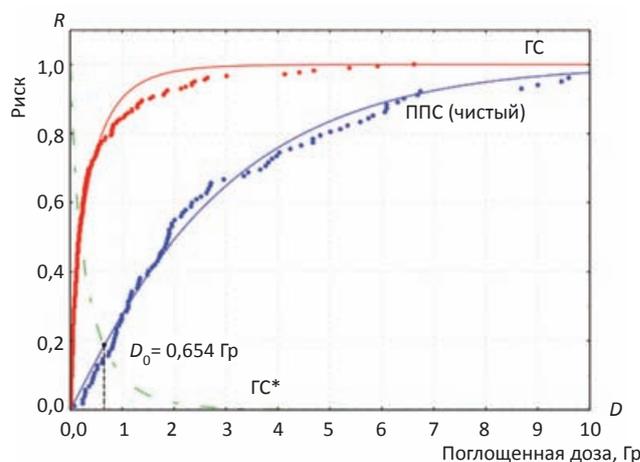


Рис. 2. Кривые риска и дозовый порог для развития «чистого» ППС, рассчитанные на основе поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких по ДСРМ-2013

параметра функции дозового распределения (кривой риска) D_{50} оказывала дозиметрическая система.

Как указано выше, дозовые пороги для развития ППС оценивались двумя методами: с помощью функций дозовых распределений для основной группы и группы сравнения (ГС) и методом квантильных дозовых порогов. Типичные кривые риска с оценкой пороговых величин при использовании ДСРМ-2008 и ДСРМ-2013 представлены на рис. 1 и 2.

Из данных, представленных в рис. 1 и 2, видно, что дозовые пороги (D_0) оценивались методом функций дозовых распределений (кривых риска). При этом для ГС строилась дополняющая функция распределения $F^{*(1)} = 1 - F^{(1)}(D)$, которая обозначена на графиках как ГС*, а затем D_0 определяли как корень уравнения:

$$F^{(2)}(D) + F^{(1)}(D) - 1 = 0. \tag{6}$$

аналогично уравнению (3).

Сравнение показывает, что оценка дозовых порогов формирования ППС при использовании ДСРМ-2013 ($D_0 = 0,65$ Гр) приблизительно в три раза

больше дозового порога при использовании ДСРМ-2008 ($D_0 = 0,20$ Гр).

Завершающим этапом исследования являлся расчет стандартной неопределенности дозовых порогов (U %). Расчет неопределенности дозовых порогов D_0 производился методом переноса ошибок, а неопределенности квантильных дозовых порогов $D_{1\%}$ и $D_{5\%}$ – методом Монте-Карло. На рис. 3 и 4 представлены значения стандартных неопределенностей U % в зависимости от величины квантилей дозовых распределений основной группы (для ДСРМ-2008 и ДСРМ-2013).

Установлено, что стандартные неопределенности квантильных дозовых порогов (1 % и 5 %) для развития «чистого» ППС при использовании ДСРМ-2013 существенно ниже по сравнению с ДСРМ-2008. Результаты расчетов дозовых порогов и их стандартных неопределенностей представлены в табл. 3.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что:

- Дозовый порог для развития «чистого» ППС был выше при сравнении с дозовым порогом развития «смешанного» ППС, независимо от того, какая до-

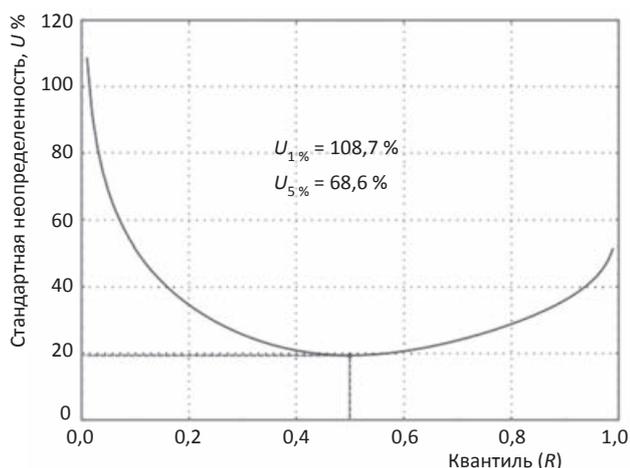


Рис. 3. Стандартная неопределенность квантильных дозовых порогов при использовании ДСРМ-2008 (работники с «чистым» ППС)

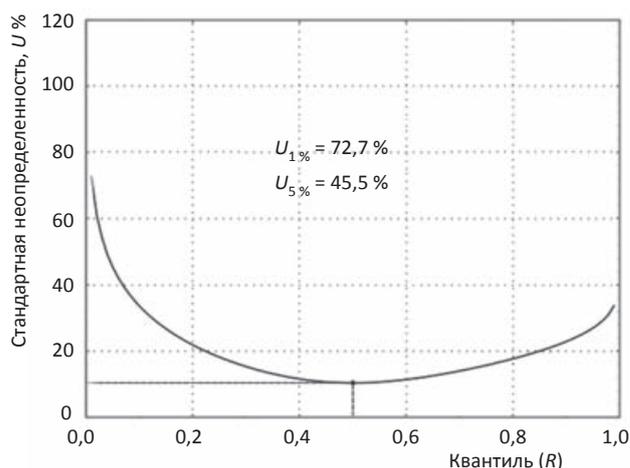


Рис. 4. Стандартная неопределенность квантильных дозовых порогов при использовании ДСРМ-2013 (работники с «чистым» ППС)

Таблица 3

Дозовые пороги развития ППС и их стандартные неопределенности

Группа	Дозовые пороги D и стандартные неопределенности U					
	D_0 , Гр	U, %	$D_{5\%}$, Гр	U, %	$D_{1\%}$, Гр	U, %
На основе индивидуальных поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких (ДСРМ-2008)						
Работники с «чистым» ППС	0,201	27,1	0,038	68,6	0,006	108,7
Работники со «смешанным» ППС	0,159	22,1	0,027	94,2	0,005	149,8
Работники с ППС	0,193	25,7	0,036	64,8	0,005	103,0
На основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких (ДСРМ-2013)						
Работники с «чистым» ППС	0,654	20,8	0,179	45,5	0,039	72,7
Работники со «смешанным» ППС	0,591	18,9	0,197	63,6	0,061	102,2
Работники с ППС	0,631	20,1	0,181	48,6	0,043	77,8
На основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения АИ отдела легких (ДСРМ-2013)						
Работники с «чистым» ППС	1,067	29,4	0,257	56,2	0,048	89,4
Работники со «смешанным» ППС	0,921	28,6	0,229	70,7	0,054	113,1
Работники с ППС	1,023	23,6	0,248	54,8	0,051	87,4

Примечание: D_0 – дозовый порог, определенный методом функций дозовых распределений; $D_{5\%}$ и $D_{1\%}$ – 5 %-ый и 1 %-ый квантильные дозовые пороги

симметрическая система используется в расчетах; систематическое уменьшение дозовых порогов в группе работников со «смешанным» ППС по сравнению с группой работников с «чистым» ППС обусловлено, вероятнее всего, наличием сопутствующих заболеваний бронхолегочной системы.

- Относительная стандартная неопределенность, в среднем, составила устойчивую величину $U = 23,1\%$ ($U_{\min} = 18,9\%$, $U_{\max} = 29,4\%$) для всех изучаемых групп, несмотря на разницу пороговых величин D_0 .

Анализ также показал, что 5 %-ые квантильные дозовые пороги в 5–10 раз, а 1 %-ые квантильные дозовые пороги в 20–40 раз меньше дозовых порогов, определенных методом функций дозовых распределений. Эти различия связаны с тем, что вычисленные данным методом дозовые пороги, в среднем, соответствуют 20 %-му квантильному уровню полученных кривых риска. Следует также обратить внимание на тот факт, что относительная стандартная неопределенность квантильных дозовых порогов была значительно выше неопределенности D_0 ($U = 23,2\%$). В среднем неопределенность 5 %-ых квантильных дозовых порогов составила $U = 60\%$, а неопределенность 1 %-ых квантильных

дозовых порогов была еще выше ($U = 95\%$). Результаты расчетов стандартной неопределенности дозовых порогов, представленные в табл. 3, имеют закономерный характер и полностью согласуются с имеющимися оценками дисперсии квантилей распределений в теоретической статистике [29, 30].

В результате экспериментальных исследований на животных (ингаляционное поступление соединений плутония различного класса транспортабельности) было установлено, что при облучении крыс в суммарной поглощенной дозе облучения легких 1–2 Гр увеличивалась частота ППС, причем частота возрастала с увеличением дозы облучения [31–33]. Подобные результаты были получены и в экспериментальных исследованиях биологических эффектов альфа-облучения от инкорпорированных оксидов плутония в легких собак [34, 35].

Вероятнее всего, дальнейшее улучшение дозиметрических систем и уточнение оценок доз внутреннего альфа-облучения будет связано с учетом неравномерности распределения ^{239}Pu в различных отделах легких, а также дисперсности и растворимости производственных α -активных аэрозолей [36, 37]. На ос-

нове данных медико-дозиметрической базы данных «Клиника» и дозиметрических систем работников ПО «Маяк» ДСРМ-2008 и ДСРМ-2013 получены уточненные кривые риска развития ППС и оценены дозовые пороги с их стандартными неопределенностями. Полученные оценки квантильных дозовых порогов с учетом их значительной неопределенности согласуются с имеющимися литературными данными. В настоящем исследовании впервые методом функций дозовых распределений получены оценки практических дозовых порогов: $D_0 = 0,63$ Гр на основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких от инкорпорированного плутония и $D_0 = 1,0$ Гр на основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения АИ отдела легких от инкорпорированного плутония согласно ДСРМ-2013. Помимо этого, оценки, полученные на основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких и АИ отдела легких от инкорпорированного плутония согласно ДСРМ-2013. Помимо этого, оценки, полученные на основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких и АИ отдела ($D_{50} = 2,0$ Гр и $D_{50} = 3,8$ Гр соответственно), хорошо согласуются между собой и с литературными данными [17, 31–33]. С другой стороны, необходимо отметить, что оценки D_{50} для кривых риска и дозовых порогов, рассчитанных на основе дозиметрической системы ДСРМ-2008, были в 2–3 раза меньше по сравнению с соответствующими оценками, полученными при использовании новой дозиметрической системы ДСРМ-2013. Причины этих различий выявляются при сравнительном анализе этих дозиметрических систем [18, 19]. Следует подчеркнуть, что оценки пороговых величин, полученные методом функций дозовых распределений, имеют значительно меньшую стандартную неопределенность по сравнению с неопределенностью дозовых порогов, оцениваемых квантильным методом. Необходимо также отметить, что квантильные дозовые пороги, несмотря на их значительную вариабельность, являются полезными характеристиками тканевых (детерминированных) эффектов облучения с точки зрения обеспечения радиационной безопасности [4].

Заключение

Таким образом, в результате исследования были получены оценки дозовых порогов для развития ППС при внутреннем альфа-облучении от инкорпорированного плутония – 0,6 Гр в легких или 1,0 Гр в альвеолярно-интерстициальном отделе легких.

Относительная стандартная неопределенность, в среднем, составила устойчивую величину $U = 23,1$ %.

Авторы выражают благодарность главному научному сотруднику лаборатории внутренней дозиметрии, доктору биологических наук, профессору В.Ф. Хохрякову за полезные замечания и консультации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиационные поражения человека. – М.: Изд. АТ. 2001. Т. 2. 432 с.
2. От радиобиологического эксперимента к человеку. Под ред. Ю.И. Москалева. – М.: Атомиздат. 1976. 280 с.

3. Калистратова В.С., Булдаков Л.А., Нисимов П.Г. Проблема порога при действии ионизирующего излучения на организм животных и человека. – М.: ФМБЦ им. Бурназяна ФМБА России. 2010. 214 с.
4. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты // [Ф.А. Стюарт и др.; ред. А.В. Аклеев, М.Ф. Киселев; пер. с англ. Е.М. Жидкова, Н.С. Котова]. – Челябинск: Книга. 2012. 384с. (Труды МКРЗ; публикация 118).
5. Плутоний. Радиационная безопасность. Под ред. Акад. РАМН Л.А. Ильина. – М.: Изд. АТ. 2005. 416 с.
6. Булдаков Л.А., Любчанский Э.Р., Москалев Ю.И., Нифатов А.П. Проблемы токсикологии плутония. – Атомиздат. 1969. 268 с.
7. Волкова Л.Г. Пневмосклероз как исход лучевой болезни, вызванной длительной интоксикацией плутония-239 // Бюл. радиац. медицины 1961. № 1а. С. 71–74.
8. Мишачев А.А. К вопросу о профессиональном пневмосклерозе у работников предприятия по переработке плутония-239// Бюл. радиац. медицины. 1962. № 4а. С. 97–100.
9. Кирюшкин В.И., Кисловская И.Л. К вопросу бронхиальной проходимости у больных плутониевым пневмосклерозом// Бюл. радиац. медицины. 1963. № 1а. С.71–74.
10. Байсоголов Г.Д. Некоторые вопросы патогенеза клинического синдрома, развивающегося у лиц, контактирующих с соединениями плутония-239// Бюл. радиац. медицины. 1969. № 1. С. 10–17.
11. Кисловская И.Л., Мигунова Н.И. Течение пневмосклероза смешанной этиологии у работников плутониевого производства // Бюл. радиац. медицины. 1976. № 2. С. 30–35.
12. Никитин В.П., Кирюшкин В.И. К вопросу о рентгенодиагностике плутониевого пневмосклероза// Бюл. радиац. медицины. 1965. № 2. С. 125–132.
13. Северин С.Ф., Бойков М.П. Вентиляционные нарушения у больных плутониевым пневмосклерозом// Бюл. радиац. медицины. 1968. № 2. С. 54–60.
14. Окладникова Н.Д., Кудрявцева Т.И., Беляева З.Д. Плутониевый пневмосклероз, итоги многолетнего медицинского наблюдения // Вопросы радиац. безопасности. 2000. № 1. С. 42–49.
15. Садовский А.С., Товмаш А.В. Плутониевый пневмофиброз глазами химика. История и причины профзаболевания. Часть 1. Электронный научный журнал «Исследовано в России». 2007. Т. 10. С. 1735–1743.
16. Сычугов Г.В., Казачков Е.Л. и соавт. Иммуноморфологические особенности пневмофиброза у работников плутониевого производства // Уральский мед. журнал. 2016. Т. 136. № 3. С. 33–39.
17. Хохряков В.Ф., Меньших З.С., Мигунова Н.И. О вероятности возникновения пневмосклероза и рака легкого у персонала, подвергавшегося ингаляции аэрозолей плутония (краткое сообщение) // Вопросы радиац. безопасности. 1996. № 2. С. 51–55.
18. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al. Mayak worker dosimetry system 2008 (MWDS-2008): results of plutonium activity in urine // Health Phys. 2013. Vol. 104. № 4. P. 366–378.
19. Vostrotin V.V., Birchall A., Zhdanov A. et al. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2013): internal dosimetry results // Radiation Protection Dosimetry. 2017 (in press).
20. Азизова Т.В., Тепляков И.И., Григорьева Е.С. и соавт. Медико-дозиметрическая база данных «Клиника» работников ПО «Маяк» и их семей // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2009. Т. 54. № 5. С. 26–35.
21. Risk from Deterministic Effects of Ionizing Radiation. // National Radiological Protection Board, Chilton, Didcot, Oxon OX11 0RQ. 1996. Vol. 7. № 3. P. 1–31.
22. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. Основы моделирования и первичная обработка данных. – М.: Финансы и статистика. 1983. 312 с.

23. Osovets S.V., Azizova T.V., Day R.D. et al. Direct and indirect tasks on assessment of dose and time distributions and thresholds of a cute radiation exposure // *Health Phys.* 2012. Vol. 102. № 2. P. 182–195.
 24. Осовец С.В., Азизова Т.В., Гергенрейдер С.Н. Методы оценки и дозовых порогов для детерминированных эффектов // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2009. Т. 54. № 2. С. 25–31.
 25. Бахвалов Н.С., Жидков Н.П., Кобельков Г.М. Численные методы. – М.: Физматлит. 2001. 331 с.
 26. Новицкий П.В., Зограф И.А. Оценка погрешностей результатов измерений. – Л.: Энергоатомиздат. 1991. 630 с.
 27. Бусленко Н.П., Голенко Л.И., Соболев И.М. и соавт. Метод статистических испытаний (метод Монте-Карло). – М.: Физматлит. 1962. 331 с.
 28. Осовец С.В., Азизова Т.В., Гергенрейдер С.Н. Методы оценки неопределенности дозовых порогов для детерминированных эффектов // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2010. Т. 55. № 3. С. 11–16.
 29. Джонсон Н.Л., Коц С., Балакришнан Н. Одномерные непрерывные распределения (справочник, часть 1). – М.: Бинوم. Лаборатория знаний. 2010. 703 с.
 30. Лагутин М.Б. Наглядная математическая статистика. – М.: Бинوم. Лаборатория знаний. 2009. 472 с.
 31. Аристов В.П. Субмикроскопические изменения аэрогемаического барьера крыс после ингаляции некоторых соединений плутония -239. Дис. канд. мед. наук. – М.: ИБФ МЗ СССР. 1974. 248 с.
 32. Кошурикова Н.А. Отдаленные последствия вдыхания плутония-239 у человека и животных. Дис. док. мед. наук. – М.: ИБФ МЗ СССР. 1978. 435 с.
 33. Кошурикова Н.А., Аристов В.П., Лемберг В.К. и соавт. К вопросу о патогенезе плутониевого пневмосклероза // *Архив патол.* 1973. Т. 35. № 4. С. 48–54.
 34. Wilson D.A., Diel J.H., Hoel D.G. Lung fibrosis and lung cancer incidence in beagle dogs that inhaled ²³⁸PuO₂ or ²³⁹PuO₂ // *Health Phys.* 2009. Vol. 96. № 4. P. 493–503.
 35. Park J.F., Watson C.R., Buschbom R.L. et al. Biological effects of inhaled ²³⁹PuO₂ in beagles // *Radiat. Res.* 2012. Vol. 178. № 5. P. 447–467.
 36. Романов С.А. Микрораспределение плутония в легких как основа коррекции дозиметрических моделей. Дис. канд. мед. наук. – Озерск: Южно-Уральск. инст-т биофиз. 2003. 113 с.
 37. Осовец С.В., Аладова Е.Е., Хохлаков В.Ф. Сравнительный статистический анализ распределений по размерам производственных α-активных аэрозолей // *Вопросы радиац. безопасности.* 2016. № 3. С. 67–77.
- Для цитирования:** Осовец С.В., Азизова Т.В., Григорьева Е.С. Оценка риска и дозовых порогов при плутониевом пневмосклерозе // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 2. С. 33–40.
DOI: 10.12737/article_5ac61ede369432.74296396

Risk Assessment and Dose Thresholds at the Plutonium Pnevmosclerosis

S.V. Osovets, T.V. Azizova, E.S. Grigoryeva

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

S.V. Osovets – Senior Researcher, PhD Tech., T.V. Azizova – Deputy Director, Head of Dep., PhD Med., ICRP Committee Member; E.S. Grigoryeva – Researcher

Abstract

Purpose: To assess risks curves, dose thresholds, and their uncertainties for plutonium-induced pneumosclerosis (PPS) among Mayak PA workers based on developed methods of mathematical modeling.

Material and methods: PPS risk modeling with further calculation of dose thresholds and their uncertainties was performed using a comparative analysis of estimates of individual absorbed lung doses from incorporated plutonium-239 provided by two Mayak Worker Dosimetry Systems: MWDS-2008 and MWDS-2013. To carry out the calculations, four groups of workers were formed: workers with PPS induced only by plutonium (pure PPS; $n = 107$); workers with PPS induced by both plutonium and other factors (mixed PPS; $n = 46$); workers with undefined PPS ($n = 153$); control workers (comparison group; $n = 188$). Weibull's dose distribution model was applied to assess risk curves. Dose distribution parameters were calculated using the least square technique. Dose thresholds were estimated using two basic methods: quantile threshold method and estimation based on dose distribution functions for each group with PPs and the comparison group. Common uncertainties were calculated using two methods: Monte-Carlo method and error propagation.

Results: Risk curves were plotted based on Weibull's models for three groups of workers diagnosed with PPS. Modeling results were statistically significant ($R^2 = 0.96 - 0.99$) with both dosimetry systems used (MWDS-2008 and MWDS-2013). Median absorbed lung alpha-dose (D_{50}) estimated using Weibull's model varied significantly with the dosimetry system. E.g., in the group with pure PPS $D_{50} = 0.79$ Gy when MWDS-2008 was used while the corresponding estimate was $D_{50} = 2.05$ Gy when MWDS-2013 was used, demonstrating more than a two-fold difference between the estimates. Dose thresholds for PPS occurrence and their standard uncertainties were estimated. With MWDS-2013 used, the dose thresholds were $D_0 = 0,63$ Gy for the lung and $D_0 = 1.0$ Gy for alveolar-interstitial lung tissues, respectively. The mean relative uncertainty of these thresholds was $U = 23$ %. Quantile dose thresholds were an order of magnitude lower than those above and their standard uncertainty, on the contrary, was 23 % higher: the mean uncertainty of 5 % quantile was $U = 60$ % while the corresponding value for 1 % quantile was $U = 95$ %.

Conclusions: For the first time dose thresholds and their uncertainties for the formation of PPS with internal alpha irradiation were estimated. The reported results are of considerable interest both for scientific and practical application in radiation safety and medicine.

Key words: plutonium pneumosclerosis, risk, dose thresholds, Weibull distribution, standard uncertainty, Mayak PA

REFERENCES

1. Radiation Medicine. A guide for research physicians and health care organizers. Ilyin LA (ed.). Moscow, IzdAT. 2001. Vol. 2. 432 p. (In Russ.).
2. From Radiobiology Experiment to Humans. Moskalev Yu I (ed.). Moscow, Atomizdat. 1976. 280 p. (In Russ.).
3. Kalistratova VS, Buldakov LA, Nisimov PG. A problem of a threshold for ionizing radiation affecting animal and human or-

- ganisms. Moscow, A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. 2010. 214 p. (In Russ.).
4. ICRP, 2012. ICRP Statement on Tissue Reactions. Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. ICRP Publication 118. Ann. ICRP. 2012;41(1/2).
 5. Plutonium. Radiation Safety. Ilyin LA (ed.). Moscow, Izdat. 2005. 416 p. (In Russ.).
 6. Buldakov LA, Lyubchanskiy ER, Moskalev YuI, Nifatov AP. Problems of Plutonium Toxicology. Moscow, Atomizdat. 1969. 268 p. (In Russ.).
 7. Volkova LG. Pneumosclerosis as an outcome of radiation sickness induced by protract edintoxication due to plutonium-239. Bulletin of Radiation Medicine. 1961;1a:71-74. (In Russ.).
 8. Mishachev AA. Revising an issue of occupational pneumosclerosis in workers of plutonium-239 processing facilities. Bulletin of Radiation Medicine. 1962;4a:97-100. (In Russ.).
 9. Kiryushkin VI., Kislovskaya IL. Revising an issue of bronchial ventilation in plutonium pneumosclerosis patients. Bulletin of Radiation Medicine. 1963;1a:71-74. (In Russ.).
 10. Baysogolov GD. Some questions of pathogenesis of clinical syndrome progressing by the persons contacting with compounds of ^{239}Pu . Bulletin of Radiation Medicine. 1969;1:10-17. (In Russ.).
 11. Kislovskaya IL, Migunova NI. Progression of pneumosclerosis of combined aetiology in plutonium workers. Bulletin of Radiation Medicine. 1976;2:30-35. (In Russ.).
 12. Nikitin VP, Kiryushkin VI. Revising an issue of X-ray diagnostic imaging of plutonium pneumosclerosis. Bulletin of Radiation Medicine. 1965;2:125-132. (In Russ.).
 13. Severin SF, Boykov MP. Obstructive airways in plutonium pneumosclerosis patients. Bulletin of Radiation Medicine. 1968;2:54-60. (In Russ.).
 14. Okladnikov ND, Kudryavtseva TI, Belyaeva ZD. Plutonium Pneumosclerosis, Conclusions of the Continuous Medical Studies. Radiation Safety Issues. 2002;1:42-49. (In Russ.).
 15. Sadovskiy AS, Tovmash AV. Plutonium pneumofibrosis viewed by a chemist (origin and causes of the occupational disease. Part 1. The electronic scientific journal «Investigated in Russia». 2007;10:1735-1743. (In Russ.).
 16. Sychugov GV, Kazachkov EL, Azizova TV, et al. Immunomorphological characteristics of pulmonary adenocarcinoma at workers of plutonium manufacture. The Urals Medical Journal. 2016;136(3):33-39. (In Russ.).
 17. Khokhryakov VF, Menshikh ZS, Migunova NI. On Probability of Origin of Pneumosclerosis and Lung Cancer of the Occupational Workers Exposed to Plutonium Aerosol Inhalation (Brief report). Radiation Safety Issues. 1996;2:51-55. (In Russ.).
 18. Khokhryakov VV, Khokhryakov VF, Suslova KG, et al. Mayak worker dosimetry system 2008 (MWDS-2008): results of plutonium activity in urine. Health Phys. 2013;104(4):366-378. DOI: 10.1097/HP.0b013e31827dbf60.
 19. Vostrotnin VV, Birchall A, Zhdanov A, et al. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2013): internal dosimetry results. Radiation Protection Dosimetry. 2017;176(1-2):190-201. DOI: 10.1093/rpd/ncw268.
 20. Azizova TV, Teplyakov II, Grigorieva ES, et al. «Clinic» Medical Dosimetric Database for Mayak PA Personnel and Its Families. Medical Radiology and Radiation Safety. 2009; 54(5):26-35. (In Russ.).
 21. NRPB, 1996. Risk from Deterministic Effects of Ionizing Radiation. Documents of the NRPB. 1996;7(3).
 22. Ayvazyan SA, Enyukov IS, Meshalkin LD. Applied Statistics: Basics of Modelling and Primary Data Processing. Moscow, Finance and Statistics. 1983. 312 p. (In Russ.).
 23. Osovets SV, Azizova TV, Day RD, et al. Direct and indirect tasks on assessment of dose and time distributions and thresholds of acute radiation exposure. Health Phys. 2012;102(2):182-195. DOI: 10.1097/HP.0b013e31822f3c33.
 24. Osovets SV, Azizova TV, Gergenreyder SN. Methods of Estimation of Dose Thresholds for Deterministic Effects. Medical Radiology and Radiation Safety. 2009;54(2):25-31. (In Russ.).
 25. Bakhvalov NS, Zhidkov NP, Kobelkov GM. Numerical methods. Moscow, Fizmatlit. 2001. 331 p. (In Russ.).
 26. Novitskiy PV, Zograf IA. Estimation of errors of measurement results. Leningrad, Energoatomizdat. 1991. 630 p. (In Russ.).
 27. Buslenko NP, Golenko LI, Sobol IM, et al. Method of statistical tests (Monte Carlo method). Moscow, Fizmatlit. 1962. 331 p. (In Russ.).
 28. Osovets SV, Azizova TV, Gergenreyder SN. Methods of Uncertainty Assessment for Deterministic Effects Dose Thresholds. Medical Radiology and Radiation Safety. 2010;55(3):11-16. (In Russ.).
 29. Johnson NL, Kotz S, Balakrishnan N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1. Moscow, Binom. Knowledge lab. 2010. 703 p. (In Russ.).
 30. Lagutin MB. Visual mathematical statistics. Moscow, Binom. Knowledge lab. 2009. 472 p. (In Russ.).
 31. Aristov VP. Submicroscopic alterations of aero-hematic barrier in rats following plutonium-239 compound inhalation. Diss. PhD Med. Moscow. 1974. 248 p. (In Russ.).
 32. Koshurnikova NA. Late effects in humans and animals following plutonium-239 inhalation. Diss. Doctor. Med. Sci. Moscow. 1978. 435 p. (In Russ.).
 33. Koshurnikova NA, Aristov VP, Lemberg VK, et al. Pathogenesis of plutonium pneumosclerosis. ArkhPatol. 1973;35(4):48-54. (In Russ.).
 34. Wilson DA, Diel JH, Hoel DG. Lung fibrosis and lung cancer incidence in beagle dogs that inhaled $^{238}\text{PuO}_2$ or $^{239}\text{PuO}_2$. Health Phys. 2009;96(4):493-503. DOI: 10.1097/01.HP.0000334556.38419.49.
 35. Park JF, Watson CR, Buschbom RL, et al. Biological effects of inhaled $^{239}\text{PuO}_2$ in beagles. Radiat. Res. 2012;178(5):447-467. DOI: 10.1667/RR2504.1.
 36. Romanov SA. Microdistribution of plutonium in the lungs as a basis for correction of dosimetric models. Diss. PhD Biol. Ozyorsk, Southern Ural Biophysics Institute. 2003. 113 p. (In Russ.).
 37. Osovets SV, Aladova EE, Khokhryakov VF. Comparative Statistical Analysis of Particle-Size Distribution of Production α -active Aerosols. Radiation Safety Issues. 2016;3:67-77. (In Russ.).
- For citation:** Osovets SV, Azizova TV, Grigoryeva ES. Risk Assessment and Dose Thresholds at the Plutonium Pneumosclerosis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(2):33-40. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5ac61ede369432.74296396

А.Д. Рыжков, А.С. Крылов, А.Б. Блудов, С.В. Ширяев**ОСТЕОСЦИНТИГРАФИЯ И ОФЭКТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ**Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.
E-mail: krilovas@rambler.ru

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

Реферат

Цель: Определить диагностические возможности планарной остеосцинтиграфии (ОСГ) и однофотонной эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) в диагностике различных вариантов метастатического поражения костей.

Материал и методы: Проанализированы данные 37 больных с метастазами в костях рака молочной железы, рака предстательной железы и опухолей других локализаций. Исследование проводили в два этапа: через 3 ч после внутривенного введения остеотропного радиофармпрепарата (РФП), меченного ^{99m}Tc (технефор или фосфотех), сначала выполняли ОСГ, после чего проводили ОФЭКТ/КТ зон интереса. Все исследования выполнялись на комбинированной ОФЭКТ/КТ-системе SymbiaT2 (Siemens) с 2-срезовой конфигурацией КТ-сканера.

Результаты: На изображениях ОСГ выявлены очаги, характерные для опухолевого поражения, в 33 случаях, на ОФЭКТ/КТ – в 37. Суммарная выявляемость метастазов при ОСГ по сравнению с ОФЭКТ/КТ составила 66,0 % от всех обнаруженных метастазов. Выявляемость при ОСГ повышается с увеличением размеров детектируемых очагов. Очаги менее 1 см выявляются в единичных случаях (4,76 %). Метастазы размерами от 1 до 1,9 см выявляются лишь в 52,5 % случаев. Выявляемость крупных метастазов (2 см и более) при ОСГ (92,4 %) приближается по результатам к ОФЭКТ/КТ (100 %).

Выводы: ОФЭКТ/КТ является высокоинформативным методом выявления костных метастазов, использование которого позволяет сократить время обследования и уменьшить лучевую нагрузку на больных за счёт отказа от дополнительных рентгенологических процедур. Кроме того, ОФЭКТ/КТ предоставляет возможность одновременно проводить дифференциальную диагностику как структурных, так и метаболических костных изменений, что повышает точность первичной диагностики и контроля лечения.

Ключевые слова: ОФЭКТ/РКТ, остеосцинтиграфия, метастазы в костях

Поступила: 28.04.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

Введение

Метастазы в костях являются важным прогностическим фактором опухолевого процесса. И, несмотря на то, что в последнее время достигнут значимый прогресс в диагностике и лечении костных метастазов, тем не менее, метастатическое поражение костей остаётся значимой проблемой.

Распространённость метастатического поражения костей на самом деле выше, даже чем принято считать. Так, в США среди обследованных 18 млн человек было выявлено более 128 тыс. субъектов с недиагностированными метастазами в костях, и 1/3 популяции составляли люди без установленного онкологического диагноза [1]. Возникновение метастазов в костях приводит к быстрой инвалидизации больных. Датские исследователи выявили высокий уровень скелетных осложнений среди пациентов с раком молочной железы, особенно в течение первого года после установления диагноза метастазов в костях [2].

Метастазы в костях отличаются разнообразием вариантов поражения (остеобластический, остеолитический, смешанный). Тип метастазов является отражением локального взаимодействия между опухолевыми клетками и системой ремоделирования кости. Развитие остеолитического или остеопластического поражения является результатом патофизиологического взаимодействия между опухолевыми клетками и соответственно остеокластами и остеобластами. Метастазирование опухолевой клетки в кости приво-

дит к активному образованию местных паракринных факторов, стимулирующих активность остеокластов: простагландина E, ряда цитокинов, таких как TGF α , b, эпидермальный фактор роста (EGF), фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкинов (IL1, IL6), прокатепсина D и др. Клетки иммунной системы могут также синтезировать факторы, активизирующие остеокласты: лимфотоксин, IL-1, IL-6, интерферон-гамма (IFN-g), колониестимулирующие факторы, в частности GM-CSF. Помимо местных факторов, активность остеокластов может стимулироваться системными воздействиями, а именно, паратгормонподобным белком (PTHrP) [3]. Костное микроокружение играет ключевую роль в образовании остеокластов путем продукции стромальными клетками или остеобластами макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) и лиганда рецепторного белка RANK (receptor activator of nuclear factor - κ B) – RANK-L [4]. Вместе с тем, из-за регуляторных взаимодействий между остеокластами и остеобластами в ответ на разрушение кости происходит ее образование. В результате динамического характера ремоделирования кости и потенциальной гетерогенности метастатического поражения у пациентов могут развиваться как остеолитические, так и остеобластические метастазы, или их смешанный вариант, содержащий оба компонента [5].

В арсенал современной диагностики костных метастазов входят как анатомо-топографические методы визуализации, а именно планарная рентгенография

(Рг), рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющие непосредственно отображать патологические процессы, связанные с нарушением структуры кости, так и функциональные методы – планарная остеосцинтиграфия (ОСГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) [6].

В последнее время в клиническую практику активно внедряются гибридные системы – ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ, способные объединять достоинства двух способов визуализации [7–9]. Появление подобных возможностей улучшает раннюю диагностику метастазов в костях, что способствует повышению эффективности проводимого лечения, улучшению прогноза и качества жизни [10].

Цель работы – определить диагностические возможности планарной остеосцинтиграфии (ОСГ) и однофотонной эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) в диагностике различных вариантов метастатического поражения костей.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные обследования 37 больных с метастазами в костях, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, из них 20 – больные раком молочной железы, 7 – раком предстательной железы, 2 – опухолями почки, 1 – лимфомой, 1 – меланомой, 1 – раком лёгкого, 1 – злокачественной герминогенной опухолью яичка (семиномой), 1 – раком гортани, 1 – рабдомиосаркомой, 2 больных с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага (табл. 1).

Исследования выполнялись на комбинированной ОФЭКТ/КТ-системе SymbiaT2 (Siemens) с 2-срезовой конфигурацией КТ (толщина среза 5 мм, шаг спирали – 1,5 мм, размер фокусного пятна, согласно IAC 60 360, 0,8×0,4 мм/8°, 0,8×0,7 мм/8°). Использовались следующие параметры ОФЭКТ: матрица 128×128, 64 угловых позиции при вращении детекторов, время записи на одну позицию вращения составило 10 с.

Обследование больных осуществлялось в 2 этапа. Первым этапом проводилось исследование в режиме ОСГ всего тела через 3 ч после внутривенного введения остеотропного радиофармпрепарата (РФП), меченого ^{99m}Tc (технефор или фосфотех). Сцинтиграфия всего тела проводилась в положении больного лежа на

спине с использованием коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Использовалась гамма-камера Symbia E или T2 фирмы Siemens. Активность вводимого РФП варьировала в зависимости от массы пациента и находилась в диапазоне 444–740 МБк. Эффективная доза составила от 2,5 до 4,2 мЗв. Регистрация импульсов проводилась на энергетическом пике 140 кэВ. Продолжительность планарного сцинтиграфического исследования составляло 13–15 мин (скорость движения стола 15 см/мин). После получения сцинтиграфического изображения всего тела производилась визуальная оценка полученного изображения с целью определения локализации очагов патологического накопления РФП и их размеров.

Вторым этапом проводилась ОФЭКТ/КТ выбранной зоны интереса, получение эмиссионных радионуклидных и трансмиссионных рентгеновских томограмм исследуемого участка тела и совмещённых изображений (fusion). Эффективная доза для РКТ рассчитывалась по формуле $E = \text{CTDI} \times L \times K_1 \times K_2$, где CTDI – объёмный взвешенный индекс дозы, L – длина сканирования в см, K₁ – поправка на возраст пациента, K₂ – поправка на область исследования. Эффективная доза облучения составляла от 1,14 до 2,01 мЗв на 1 исследование (см. МУ 2.6.1. 3151-13).

Интерпретация результатов ОФЭКТ/КТ проводилась по стандартной методике с использованием пакета программ Syngo 2009A.

Проводился анализ эмиссионных томограмм и сопоставление с рентгеновскими томограммами, а также анализ совмещённых изображений. При просмотре эмиссионных томограмм выявляли очаги повышенного и пониженного накопления РФП и определяли характер накопления РФП в различных областях костей.

При анализе рентгеновских компьютерных томограмм проводили оценку структуры костей с целью выявления остеобластической, остеолитической или смешанной деструкции, участков остеосклероза, изменений коркового слоя, наличия реакции надкостницы, внекостного компонента и переломов.

Результаты и обсуждение

На планарных ОСГ выявлены очаги, характерные для опухолевого поражения, в 33 случаях. В 4 случаях на ОСГ отсутствовали признаки очагового поражения, из которых в 2 случаях (в одном – у больной раком мо-

Таблица 1

Распределение обследованных больных по диагнозу, наличию проводимого лечения и варианту метастатического поражения скелета

Распределение по диагнозу	Лечение по поводу скелетных метастазов	Вариант метастазов			Всего
		Остеобластический	Смешанный	Литический	
РМЖ	До лечения (n = 10)	2	6	16	24
	После лечения (n = 10)	23	23	15	61
РПЖ	До лечения (n = 5)	11	9	4	24
	После лечения (n = 2)	12	–	–	12
Другие нозологические формы	До лечения (n = 8)	–	–	27	27
	После лечения (n = 2)	8	1	2	11
Всего	n = 37	56	39	64	159

Таблица 2

**Сравнительная выявляемость метастазов при ОСГ и ОФЭКТ/КТ
в зависимости от варианта поражения и размеров**

Вариант метастазов	Метод диагностики	Размеры очагов			Всего метастазов
		0,5–0,9 см	1,0–1,9 см	2 см и более	
Остеобластический	ОСГ	0	10	17	27 (48,2 %)
	ОФЭКТ/КТ	8	28	20	56 (100 %)
Смешанный	ОСГ	1	13	15	29 (76,3 %)
	ОФЭКТ/КТ	2	18	18	38 (100 %)
Остеолитический	ОСГ	0	8	41	49 (75,4 %)
	ОФЭКТ/КТ	11	13	41	65 (100 %)
Всего	ОСГ	1 (4,8 %)	31 (52,5 %)	73 (92,4 %)	105 (66,0 %)
	ОФЭКТ/КТ	21 (100 %)	59 (100 %)	79 (100 %)	159 (100 %)

лочной железы с доказанными метастазами в костях, состояние после комплексного лечения и химиотерапии по поводу метастазов; в другом – с метастазами в костях без выявленного первичного очага, на стадии обследования) определялось неравномерное накопление РФП, характерное для проявления дистрофических изменений.

В 2 оставшихся случаях у больных раком предстательной железы с помощью ОФЭКТ/КТ были выявлены метастазы в костях. В первом случае – 2 метастаза в поясничном отделе позвоночника, состояние после максимальной андрогенной блокады (МАБ). Во

втором случае – метастаз в лонной кости, который на ОСГ-изображении экранировался накоплением РФП в мочевом пузыре и не был распознан (системного лечения по поводу метастазов в костях не получал).

Всего при ОФЭКТ/КТ было выявлено 159 метастазов в костях размерами от 0,5 до 4,5 см. Из них 21 метастаз – размерами от 0,5 до 0,9 см, 59 метастазов – размерами от 1,0 до 1,9 см и 79 очагов – размерами более 2 см в диаметре (позвонки, кости таза, проксимальные отделы бедренных костей) или по протяженности (в рёбрах, лопатках, грудице). Данные по выявляемости метастазов приведены в табл. 2.

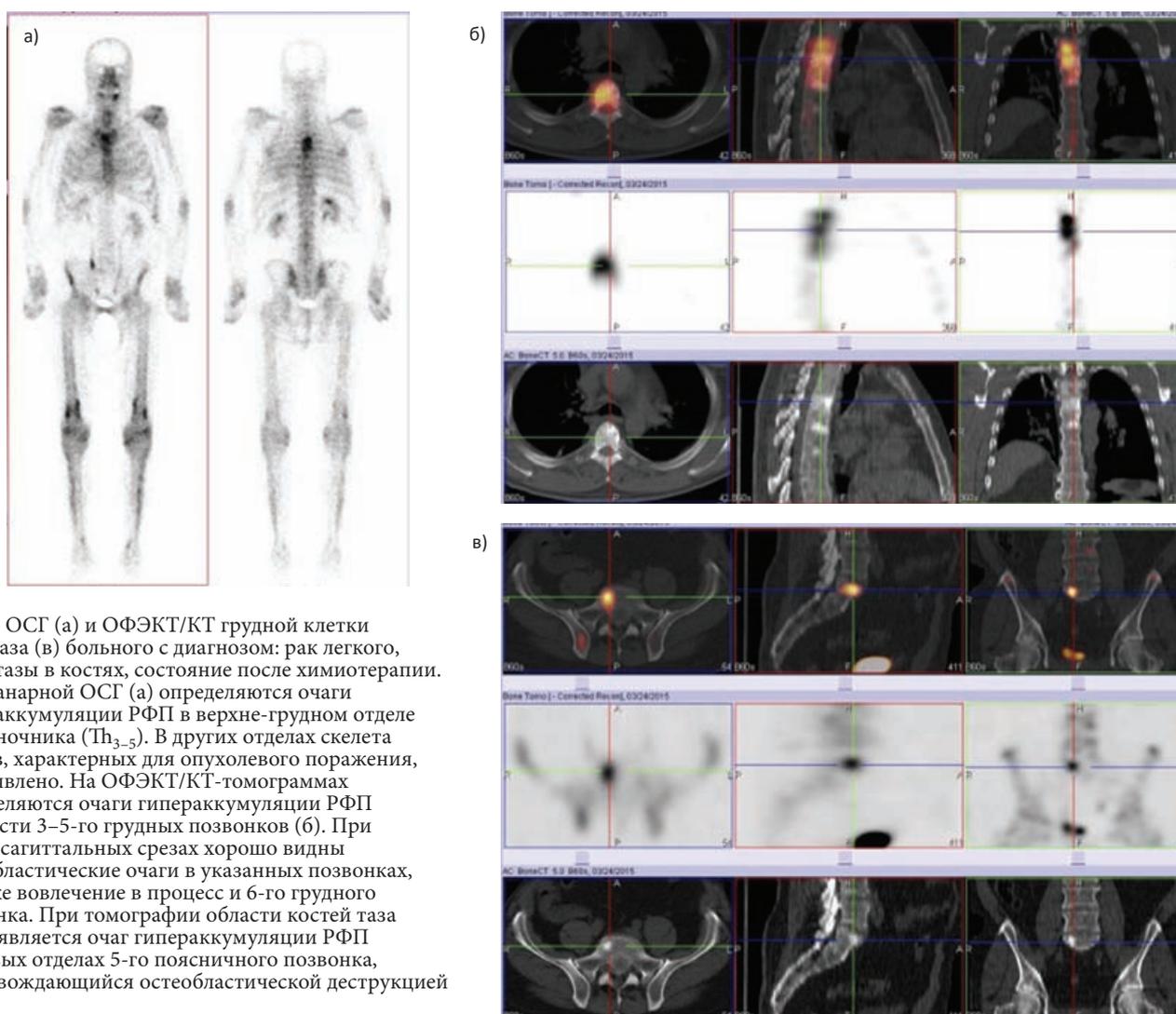


Рис. 1. ОСГ (а) и ОФЭКТ/КТ грудной клетки (б) и таза (в) больного с диагнозом: рак легкого, метастазы в костях, состояние после химиотерапии. На планарной ОСГ (а) определяются очаги гипераккумуляции РФП в верхне-грудном отделе позвоночника (Th₃₋₅). В других отделах скелета очагов, характерных для опухолевого поражения, не выявлено. На ОФЭКТ/КТ-томограммах определяются очаги гипераккумуляции РФП в области 3–5-го грудных позвонков (б). При КТ на сагиттальных срезах хорошо видны остеобластические очаги в указанных позвонках, а также вовлечение в процесс и 6-го грудного позвонка. При томографии области костей таза (в) выявляется очаг гипераккумуляции РФП в правых отделах 5-го поясничного позвонка, сопровождающийся остеобластической деструкцией

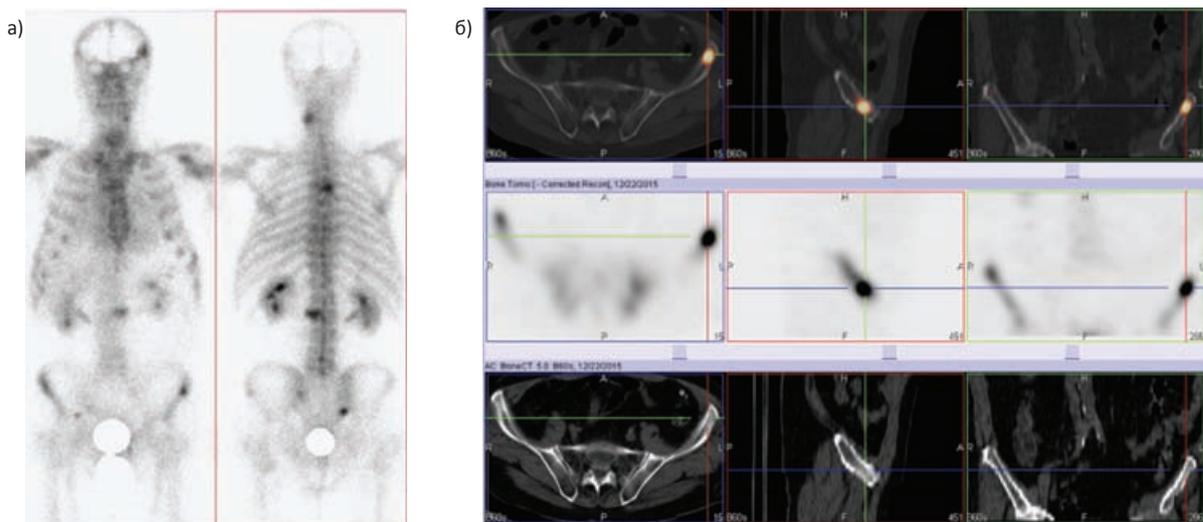


Рис. 2. ОСГ (а) и ОФЭКТ/КТ таза (б) больного с диагнозом: рак предстательной железы, метастазы в костях, состояние после лечения. На планарных ОСГ (а) определяются отдельные очаги гипераккумуляции РФП в костях черепа, позвоночнике, костях таза, в т.ч. в области гребня крыла левой подвздошной кости. При ОФЭКТ/КТ таза (б) в крыле левой подвздошной кости определяется очаг выраженной гипераккумуляции РФП, соответствующий метастатическому поражению. При этом на компьютерных томограммах признаки деструкции костной ткани отсутствуют. Наличие метастаза подтверждено динамическим наблюдением

Общая выявляемость метастазов при ОСГ по сравнению с ОФЭКТ/КТ составила 66,0 % от всех обнаруженных метастазов. Из табл. 2 видно, что выявляемость при ОСГ повышается с увеличением размеров детектируемых очагов. Очаги менее 1 см выявляются практически в единичных случаях. Но и метастазы размерами от 1 до 2 см выявляются лишь в 52,5 % случаев. Только выявляемость крупных метастазов (2 см и более) при ОСГ (92,4 %) приближается по результатам к ОФЭКТ/КТ (100 %).

Обращает на себя внимание наименьший процент выявления остеобластических метастазов при ОСГ (48,2 %), что, на первый взгляд, выглядит странным.

Однако во многих случаях этот феномен был обусловлен фактором длительной репарации в зонах поражения, что объясняет снижение уровня накопления РФП в очагах.

Выявляемость смешанных (76,3 %) и остеолитических (75,4 %) метастазов при ОСГ оказалась практически одинаковой.

Таким образом, информативность ОСГ в выявлении очаговых новообразований в костях существенно уступает ОФЭКТ/КТ.

Означает ли это, что ОСГ теряет свои позиции?

В обработанный массив больные включались по случайному принципу, среди них значительное коли-

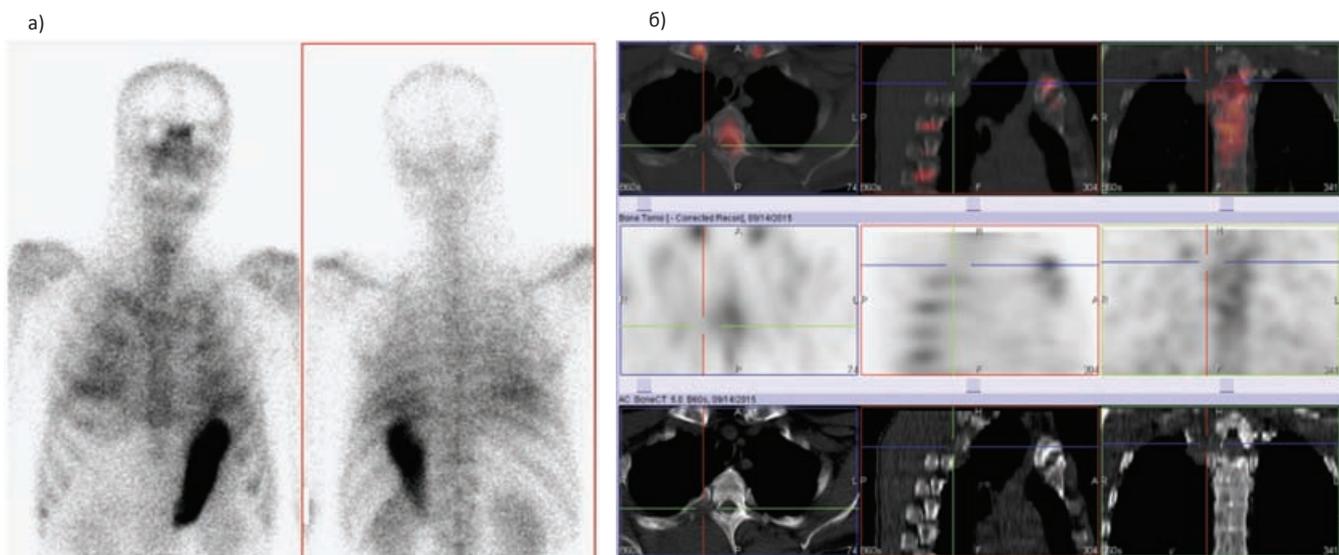


Рис. 3. ОСГ (а) и ОФЭКТ/КТ грудной клетки (б) больного с опухолевым поражением верхнегрудного отдела позвоночника неуточнённого генеза. При ОСГ (а) отмечается диффузное распределение РФП в верхне-грудном отделе позвоночника, без видимой очаговой патологии. На ОФЭКТ/КТ (б) в заднем отрезке 3-го правого ребра определяется зона остеолитической деструкции, с вовлечением в процесс правой половины дуги 3-го грудного позвонка. Определяется внекостный компонент, распространяющийся в окружающие мягкие ткани. В указанной зоне признаки патологической гипераккумуляции РФП отсутствуют

чество получало системное лекарственное лечение по поводу метастатического поражения.

Низкий процент выявления остеобластических метастазов при ОСГ объяснялся, в т.ч., снижением интенсивности метаболических процессов в результате репарации. Возвращаясь к невыявленным при ОСГ очагам у больной рака молочной железы, необходимо сказать, что отсутствие повышенного накопления РФП было обусловлено также репаративными процессами. Сходная картина была и в одном случае метастазов рака предстательной железы, состояние после МАБ: через 5 и 12 мес при контрольных обследованиях размеры и плотность метастазов при КТ оставались без динамики, аккумуляция РФП при ОФЭКТ нормализовалась.

В этих случаях (при ОФЭКТ накопление РФП также иногда соответствовало норме или было незначительно повышенным) радионуклидный тест оказывается функционально более точным: нормализация накопления РФП свидетельствует об угнетении реактивного патологического метаболизма, возникающего при остеолитическом, активируемом опухолевыми клетками. И если в крупных метастазах в силу большего количества мишеней для аккумуляции РФП повышенное (пусть и не очень высокое) накопление меченых фосфонатов присутствовало, то с уменьшением размеров очагов гипераккумуляция РФП естественно снижалась [11].

Кроме того, в одном случае даже при ОСГ был выявлен метастаз, ещё не сопровождавшийся деструкцией костной ткани (рис. 2), что подтверждает репутацию ОСГ как метода ранней диагностики костных метастазов (по крайней мере, в случаях костных метастазов рака предстательной железы).

Вместе с тем, при ОСГ у 8 больных были выявлены очаги гипераккумуляции РФП, обусловленные выраженными дистрофическими изменениями (чаще всего, субхондральным остеосклерозом) и симулировавшие опухолевое поражение.

Всего коррекция заключения ОСГ потребовалась в 24 случаях: в 8 случаях при ОСГ была отмечена гипердиагностика, в 16 – гиподиагностика.

Несмотря на столь значительные расхождения в точности диагностики ОСГ и ОФЭКТ/КТ, ОСГ оказалась неинформативной только в 2 случаях: при не выявленных метастазах без выявленного первичного очага и в случае экранирования метастаза накоплением РФП в мочевом пузыре. В 2 других случаях отсутствие накопления РФП было обусловлено репарацией, что можно считать только условной неинформативностью.

Вместе с тем, ОФЭКТ/КТ демонстрирует явные преимущества в визуализации костных метастазов благодаря получению данных компьютерной томографии, позволяющих оценивать структуру костной ткани [12, 13]. В 9 случаях даже на ОФЭКТ-срезах метастатическое поражение не сопровождалось патологически изменённым накоплением РФП (рис. 3).

Выводы

Суммируя вышесказанное, можно констатировать, что ОФЭКТ/КТ является высокоинформативным методом выявления костных метастазов, использование которого позволяет сократить время обследования и снизить лучевую нагрузку на больных за счёт отказа от дополнительных рентгенологических процедур. Кроме того, ОФЭКТ/КТ предоставляет возможность одновременно проводить дифференциальную диагностику как структурных, так и метаболических костных изменений, что повышает точность первичной диагностики и контроля лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Li S., Peng Y., Weinhandl E.D. et al. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population // Clin. Epidemiol. 2012. № 4 P. 87–93. DOI: 10.2147/CLEP.S28339.
- Jensen A.Ø., Jacobsen J.B., Nørgaard M., et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark // BMC Cancer. 2011.11:29. DOI: 10.1186/1471-2407-11-29.
- Кондратьев В.Б., Мартынюк В.В., Ли Л.А. Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение // Практическая онкология. 2000. № 2. С. 41–45.
- Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. Osteoclast differentiation and activation // Nature. 2003. Vol. 423. P. 337–342. DOI:10.1038/nature01658.
- Yin J.J., Pollock C.B., Kelly K. Mechanisms of cancer metastasis to the bone // Cell Research. 2005. Vol.15. P. 57–62. DOI:10.1038/sj.cr.7290266.
- Heindel W., Gübitz R., Vieth V. et al. The Diagnostic Imaging of Bone Metastases // Dtsch. Arztebl. Int. 2014. Vol. 111. № 44. P. 741–747. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0741.
- Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н. и соавт. ОФЭКТ/КТ в диагностике метастатического поражения скелета // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60. № 1. С. 56–63.
- Ларюков А.В., Ларюкова Е.К. Современные возможности методов лучевой и ядерной диагностики в выявлении костных метастазов периферического и мелкоклеточного рака легкого // Практич. медицина. 2016. Т. 93. № 1. С. 112–118.
- Löfgren J., Mortensen J., Loft A. et al. Diagnosing bone metastases. Pilot data from a prospective study comparing [^{99m}Tc]-MDP planar bone scintigraphy, whole body SPECT/CT, [¹⁸F]-fluoride PET/CT and [¹⁸F]-fluoride PET/MRI // J. Nucl. Med. 2013. Vol. 54. Suppl. 2. P. 93–102.
- Pagani O., Senkus E., Wood W. et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? // J. Natl. Cancer Inst. 2010. Vol. 102. № 7. P. 456–463. DOI: 10.1093/jnci/djq029.
- Рыжков А.Д., Ширяев С.В., Оджарова А.А. и соавт. Остеосцинтиграфия метастазов в кости с фосфатными соединениями, меченными ^{99m}Tc // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2007. Т. 52. № 4. С. 62–68.
- Рыжков А.Д., Иванов С.М., Ширяев С.В. и соавт. ОФЭКТ/КТ в контроле лучевого лечения костных метастазов остеосаркомы // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. № 5. С. 654–659.
- Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В. Радионуклидная терапия при метастазах в кости // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 1. С. 14–19.

Для цитирования: Рыжков А.Д., Крылов А.С., Блудов А.В., Ширяев С.В. Остеосцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ в диагностике различных вариантов метастатического поражения костей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. С. 41–46.

DOI: 10.12737/article_5ac61fd62feba6.78437892

Osteoscintigraphy and SPECT/CT in the Diagnosis of Various Variants of Bone Metastases

A.D. Ryzhkov, A.S. Krylov, A.B. Bludov, S.V. Shiryaev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: krilovas@rambler.ru

A.D. Ryzhkov – Senior Researcher, Dr. Sc. Med.; A.S. Krylov – Radiologist, PhD Med, Member of the European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EANMMI); A.B. Bludov – Research Worker, PhD Med.; S.V. Shiryaev – Head of Lab., Dr. Sc. Med., President of the OSMI, Member of EANMMI, Member of ACNMMI, Member of SNMMI

Abstract

Purpose: To determine the diagnostic capabilities of body scan (BS) and SPECT/CT in the diagnosis of various variants of bone metastases (BM).

Material and methods: The data of 37 patients with BM of breast cancer (20 patients), prostate cancer (7 patients) and other tumors various localization (10 patients) were analyzed. The study was carried out in two stages: first, BS was performed, 3 hours after intravenous introduction of an osteotropic radiopharmaceutical labeled with ^{99m}Tc (technephor or phosphotech), followed by SPECT/CT of the selected zone of interest. All studies were performed on a combined system Symbia T2 (Siemens) with a 2-slice low dose CT.

Results: With BS the foci of the tumor lesion were identified in 33 cases, and in SPECT/CT in 37 cases. There were detected 159 BM (21 sites: 0.4–0.9, 59 sites: 1.0–1.9, 79 sites: 2.0–4.5 cm). The total detectable incidence of metastases with BS was 66.0 % (105 BM) of all metastases detected in comparison with SPECT/CT (159 BM). Detectability with BS increased with increasing size of detectable foci. Foci less than 1 cm are detected in isolated case (1 from 21 cases). Metastases measuring from 1 cm to 1.9 cm are detected only in 52.5 % of cases (31 from 59 cases). The detectability of large metastases (2 cm or more) with BS (92.4 %) approaches the SPECT/CT (100 %) – 73 from 79 cases.

There were detected with BS 27 osteoblastic BM in comparison 56 BM with SPECT/CT (48.2 %). The detectability with BS of mixed BM (76.3 %) and osteolytic BM (75.4 %) showed no differences. Firstly it can be explained by a predominance of smaller osteoblastic foci, and secondly reparative processes in metastases, accompanied by reduction of the radiopharmaceutical. The correction of the conclusion of the BS was required just in 24 cases: in 8 cases, when the BS was marked overdiagnosis, 16 – underdiagnosis. However, BS does not lose its value as a screening. In one case, even if BS has been revealed metastasis, it is not yet accompanied by destruction of bone tissue.

Despite such significant differences in diagnostic accuracy of BS and SPECT/CT, BS proved to be uninformative only in 2 cases: when undetected metastases without primary tumor identified, and in the case of the screening of metastasis the accumulation of the radiopharmaceutical in the bladder. In 2 other cases, the lack of accumulation of the radiopharmaceutical was determined by the reparation that can only be considered conditionally uninformative.

However, SPECT/CT shows clear advantages in the visualization of bone metastases due to computed tomography, allowing to estimate the structure of bone tissue. In 9 cases even to SPECT-slices metastases were not accompanied by pathological accumulation of the radiopharmaceutical.

Conclusion: SPECT/CT is a highly informative method for detecting bone metastases, the use of which allows reducing the time of examination and dose irradiation of patients due to the rejection of additional radiological procedures. In addition, SPECT/CT at the same time allows differential diagnosis of structural and metabolic bone changes, which increases both the accuracy of primary diagnosis and control of treatment.

Key words: SPECT/CT, bone scintigraphy, bone metastases

REFERENCES

- Li S, Peng Y, Weinhandl ED, et al. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. *Clin Epidemiol.* 2012;(4):87-93. DOI: 10.2147/CLEP.S28339.
- Jensen AØ, Jacobsen JB, Nørgaard M, et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer.* 2011;11:29. DOI: 10.1186/1471-2407-11-29.
- Kondratiev VB, Martyniuk VV, Li LA. Metastases in the bone: complicated forms, hypercalcemia, spinal cord compression syndrome, drug treatment. *Practical Oncology.* 2000;(2):41-45. (In Russ.).
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423:337-342. DOI: 10.1038/nature01658.
- Yin JJ, Pollock CB, Kelly K. Mechanisms of cancer metastasis to the bone. *Cell Research.* 2005;15:57-62. DOI: 10.1038/sj.cr.7290266.
- Heindel W, Gübitz R, Vieth V, et al. The diagnostic imaging of bone metastases. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014;111(44):741-747. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0741.
- Krzhevitsky PI, Kanaev SV, Novikov SN, et al. SPECT-CT in the diagnosis of metastatic skeletal lesion. *Problems in Oncology.* 2014;60(1):56-63. (In Russ.).
- Laryukov AV, Laryukova EK. Modern possibilities of methods of radiation and nuclear diagnostic for detection of bone metastases in non-small cell lung carcinoma. *Practical Medicine.* 2016;93(1):112-117. (In Russ.).
- Löfgren J, Mortensen J, Loft A, et al. Diagnosing bone metastases. Pilot data from a prospective study comparing ^{99m}Tc -MDP planar bone scintigraphy, whole body SPECT/CT, ^{18}F -fluoride PET/CT and ^{18}F -fluoride PET/MRI. *J Nucl Med.* 2013;54, Suppl. 2:93-102.
- Pagani O, Senkus E, Wood W. et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(7):456-463. DOI: 10.1093/jnci/djq029.
- Ryzhkov AD, Shiryaev SV, Odzharova AA, et al. ^{99m}Tc -labelled Phosphonate Metastases Bone Scintigraphy. *Med Radiol and Radiation Safety.* 2007;52(4):62-68. (In Russ.).
- Ryzhkov AD, Ivanov SM, Shiryaev SV, et al. SPECT/CT radiation in treatment of bone metastases of osteosarcoma. *Problems in Oncology.* 2016;62(5):654-659.
- Krylov VV, Kochetova TYu, Voloznev LV. Radionuclide therapy for bone metastases: new opportunities. *Problems in Oncology.* 2015;61(1):14-19.

For citation: Ryzhkov AD, Krylov AS, Bludov AB, Shiryaev SV. Osteoscintigraphy and SPECT/CT in the Diagnosis of Various Variants of Bone Metastases. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(2):41-46. (In Russ.).

DOI: 10.12737/article_5ac61fd62feba6.78437892

В.А. Лисин**О НЕКОТОРЫХ МЕТОДИЧЕСКИХ ВОПРОСАХ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПРИ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ НА ЦИКЛОТРОНЕ У-120**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

В.А. Лисин – профессор кафедры прикладной физики, д.т.н.

Реферат

Цель: Исследовать дозиметрические характеристики радиационного поля, создаваемого при нейтронной терапии (НТ) на циклотроне У-120, определить их роль в формировании суммарного цитогенетического эффекта в организме пациента и оценить возможности цитогенетической дозиметрии в повышении качества НТ.

Материал и методы: Терапевтический пучок со средней энергией нейтронов ~6,3 МэВ получен на циклотроне У-120. Радиационное поле пучка исследовано с помощью двух ионизационных камер с различной чувствительностью к нейтронам. Камера с высокой чувствительностью изготовлена из полиэтилена, а с низкой – из графита. Для исключения неопределенности, связанной с изменением флюенса пучка во времени, в исследованиях применен дозиметр-монитор, работающий в интегральном режиме.

Результаты: Измерена зависимость коэффициента монитора от площади облучаемого поля. Найдены распределения поглощенной дозы нейтронов и γ -излучения по глубине тканеэквивалентной среды. Доза γ -излучения составляет ~10 % от дозы нейтронов на входе в среду и возрастает до ~30 % на глубине 16 см. Получены распределения дозы рассеянного нейтронного и γ -излучения в плоскости торца формирующего устройства. Оценен вклад этих излучений в дозу, получаемую телом пациента, и показано, что он сопоставим со вкладом от терапевтического пучка. Выполнен анализ влияния особенностей процедуры НТ на оценку частоты аберраций хромосом в крови пациентов.

Выводы: Частота аберраций хромосом в крови пациентов обусловлена дозой, полученной всем его телом, в т.ч. и за счет рассеянного излучения. Установлено, что при равных очаговых дозах величина цитогенетического эффекта зависит от площади облучаемого поля и глубины залегания опухоли в теле пациента. Различия в ОБЭ нейтронов и γ -излучения и нестабильность флюенса терапевтического пучка нейтронов создают неопределенности, которые не позволяют с помощью цитогенетической дозиметрии обеспечить необходимую точность контроля за дозами, от которых зависит эффективность воздействия на опухоль и частота местных лучевых реакций. Поэтому цитогенетическую дозиметрию следует сочетать с эффективным приборным методом дозиметрии.

Биодозиметрия на основе оценки частоты аберраций хромосом перспективна для контроля за средней дозой, полученной всем телом пациента, от которой зависит общая лучевая реакция организма.

Ключевые слова: нейтронная терапия, цитогенетический эффект, циклотрон У-120

Поступила: 05.04.2017. Принята к публикации: 12.02.2018

Введение

Исследование цитогенетических эффектов, возникающих в организме человека при воздействии на него ионизирующих излучений, представляет несомненный интерес [1–6]. Исследователей интересует характер цитогенетических нарушений, генерируемых редкоионизирующим [1–3] и плотно ионизирующим излучением, например, нейтронами [4, 5]. Одно из направлений в подобных исследованиях предполагает разработку метода оценки дозы, полученной индивидуумом, по выявленному у него цитогенетическому эффекту [2–4, 6]. Внимание к этой задаче обусловлено ее высокой научной и практической значимостью. Развитие ядерной энергетики, применение ускорителей и радиоактивных изотопов сопряжено с реальным риском возникновения радиационных аварий того или иного масштаба. При радиационной аварии радиационному воздействию могут быть подвергнуты лица, не имеющие при себе приборов дозиметрического контроля, а лица, имеющие такие приборы, могут быть облучены в дозах, превышающих верхний предел измерения прибора. Поэтому цитогенетическую дозиметрию можно рассматривать как важное условие готовности к радиационным аварийным ситуациям и реагированию на них [6].

Рассматриваются возможности применения биологической дозиметрии и для определения некоторых дозовых характеристик в лучевой терапии злокачественных новообразований [3, 4].

В документе [1] указано, что «единственной надежной базой для количественной оценки вероятной частоты индуцирования неблагоприятных последствий у человека должны служить наблюдения за людьми, которые облучались известными дозами и у которых последствия такого облучения были должным образом изучены». Поэтому исследователи при разработке основ цитогенетической дозиметрии зачастую обращаются к лучевой терапии (ЛТ) [2–4], поскольку именно при ЛТ пациенты облучаются в дозах, которые можно измерить или рассчитать с приемлемой точностью. ЛТ является базой, на которой можно получить информацию для развития цитогенетической дозиметрии как в целях радиационной безопасности, так и непосредственно для самой ЛТ. Однако авторы работы [3] считают, что цитогенетический метод определения дозы «является наиболее адекватным и точным подходом» в случае общего равномерного облучения, в то время как «точность оценки дозы при локальном фракционированном облучении требует дальнейших исследований и уточнения». Задача тем сложнее, чем

значительнее проявляется неравномерность облучения, что и свойственно ЛТ. Из сказанного следует, что для установления связи между выраженностью тех или иных цитогенетических эффектов и дозовыми характеристиками неравномерного радиационного поля необходимо изучить его свойства. Высказанное утверждение соответствует рекомендациям [3], согласно которым «анализ частоты аберраций в лимфоцитах крови онкологических пациентов» должен сочетаться «с известным дозиметрическим сопровождением».

Одной из разновидностей ЛТ является нейтронная терапия (НТ) на циклотроне У-120, применяемая для лечения пациентов с радиорезистентными опухолями [7]. На этом ускорителе проведены исследования [4], непосредственной целью которых «явился анализ частоты и спектра аберраций хромосом и микроядер у больных злокачественными новообразованиями слюнных желез при нейтронной терапии». На основе решения указанной конкретной задачи авторы [4] ставят вопрос о возможности использования цитогенетических показателей для «индикации лучевой нагрузки при лечении быстрыми нейтронами» и для «оптимизации и индивидуализации курсов лучевого лечения». Сформулированная на перспективу задача вытекает из оценки авторами [4] применяемого в настоящее время метода НТ, в котором «...не всегда удается добиться инактивации наиболее резистентной части клеток опухоли, не превышая толерантности окружающих нормальных тканей. Данное обстоятельство создает угрозу появления отдаленных лучевых реакций, что, в свою очередь, определяет актуальность поиска эффективных методов биоиндикации лучевого поражения организма при нейтронной терапии». В связи с этим авторы [4] планируют усовершенствовать существующий метод НТ на циклотроне У-120 путем «оптимизации и индивидуализации курсов лучевого лечения» на основе «эффективных методов биоиндикации лучевого поражения организма при нейтронной терапии». Очевидно, что сформулированная цель может быть достигнута в случае, если цитогенетическая дозиметрия обеспечит более высокую точность, чем применяемые приборные методы, или позволит оценить дозу, которую затруднительно или невозможно определить технической дозиметрией. В свою очередь, доза, полученная пациентом, будет определяться характеристиками дозного поля, в котором он находится во время НТ. Однако в [4] «статистически значимое повышение частоты» наблюдаемых цитогенетических эффектов связывают только со значением очаговой дозы и не рассматривают весь комплекс дозовых факторов, которые формируют суммарный цитогенетический эффект в организме пациента.

Цель работы – исследовать характеристики радиационного поля, в котором находится пациент во время НТ на циклотроне У-120, определить их роль в формировании суммарного цитогенетического эффекта в его организме и оценить возможности цитогенетической дозиметрии для повышения качества НТ.

Материал и методы

Нейтроны со сплошным энергетическим спектром и средней энергией 6,3 МэВ получены на циклотроне У-120 в реакции дейтронов на бериллии:



При взаимодействии нейтронов с конструктивными элементами формирующих устройств и биологической тканью протекают ядерные реакции различного типа, в которых образуется сопутствующее гамма-излучение [8]. Поэтому дозиметрические характеристики радиационного поля исследованы с помощью ионизационного метода [9, 10], который позволяет определить в отдельности дозы нейтронного и гамма-излучения как в тканеэквивалентном фантоме, так и в различных точках процедурного помещения. Метод основан на использовании двух ионизационных камер, обладающих различной чувствительностью к нейтронам. Камера, обладающая высокой чувствительностью, изготовлена из полиэтилена, а низкой – из графита.

Дозиметрическую систему, состоящую из двух ионизационных камер, как правило, применяют для основных, базовых измерений в гамма-нейтронном поле [9]. Однако она создает определенные неудобства при необходимости проведения оперативных измерений, поскольку предполагает затраты времени на попеременное подключение камер к измерительному блоку дозиметра и на точное воспроизведение их пространственного положения. Поэтому разработана ионизационная камера, сочетающая свойства полиэтиленовой и графитовой камер, с помощью которой можно проводить текущие измерения вклада гамма- и нейтронного излучения в суммарную дозу [11].

Флюенс терапевтического пучка нейтронов может изменяться во времени, поэтому все измерения выполнены с помощью дозиметра-монитора, работающего в интегральном режиме. Погрешность применяемого метода измерений составляет ~9 % [10].

С помощью описанной дозиметрической системы проведены измерения в тканеэквивалентном фантоме для различных по площади полей облучения. Измерены распределения дозы рассеянного гамма- и нейтронного излучения в плоскости торца формирующего устройства в направлении, перпендикулярном оси терапевтического пучка. Расстояние источник – облучаемая поверхность (РИП) во всех измерениях и при проведении НТ составляет 110 см.

На основе полученных данных проанализирована роль всех найденных дозовых составляющих радиационного поля в формировании суммарного цитогенетического эффекта в организме пациента. С учетом особенностей процедуры облучения онкологических больных на циклотроне У-120 рассмотрены методические вопросы применения цитогенетической дозиметрии для сопровождения НТ.

Результаты и обсуждение

В результате обработки результатов измерений для терапевтического пучка циклотрона У-120 найдены распределения поглощенной дозы нейтронов по глубине облучаемой ткани. В работе [4] при нейтронной терапии пациентов с опухолями околоушных слюнных желез применены поля облучения размером 6 см×6 см и 6 см×8 см. На рис. 1 в качестве примера показано распределение поглощенной дозы нейтронов вдоль оси терапевтического пучка в тканеэквивалентной среде для поля 6 см×6 см.

Найденные в эксперименте распределения дозы аппроксимированы выражением:

$$D(x, S) = D_0 \exp[-(3,08 \times 10^{-3} x + 0,107)(x - 0,2)] + 4,4 \times 10^{-3}(S - 48)x, \quad (2)$$

где x – глубина, см; $D(x, S)$ – поглощенная доза нейтронов в относительных единицах на глубине x на оси пучка в тканеэквивалентной среде при площади поля облучения S см²; D_0 – доза в максимуме ее распределения, который для исследуемого пучка нейтронов находится на глубине ~0,2 см, т.е. практически на поверхности облучаемой среды. В зависимости от способа нормировки значение D_0 принимают равным 1 или 100 %.

Определено соотношение дозы сопутствующего гамма-излучения и дозы нейтронов на различных глубинах фантома (рис. 2). Видно, что на входе в облучаемую тканеэквивалентную среду поглощенная доза гамма-излучения составляет ~10 % от поглощенной дозы нейтронов, однако с увеличением глубины это отношение возрастает и на глубине 16 см превышает ~30 %.

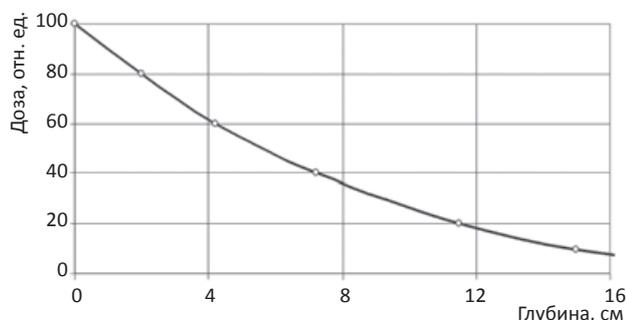


Рис. 1. Распределение дозы нейтронов по глубине ткани для поля 6 см×6 см

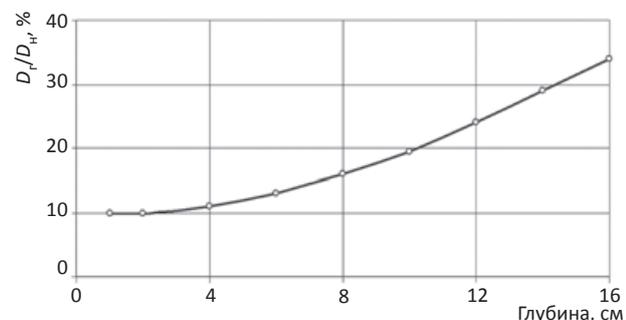


Рис. 2. Зависимость отношения дозы γ-излучения к дозе нейтронов от глубины ткани

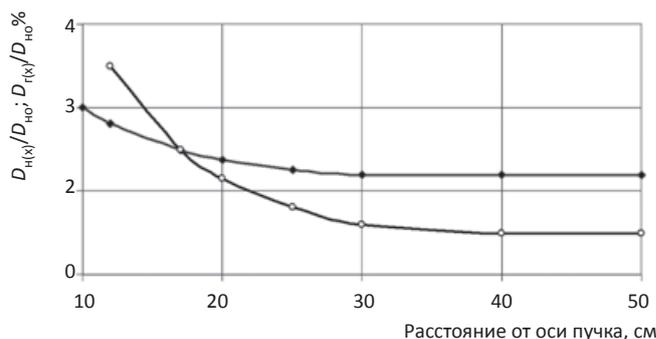


Рис. 3. Зависимости, характеризующие распределение дозы нейтронов (○) и гамма-излучения (•) в направлении, перпендикулярном оси терапевтического пучка

что свидетельствует о большей проникающей способности сопутствующего гамма-излучения по сравнению с нейтронами основного пучка. Наблюдаемая закономерность соответствует данным работы [8], согласно которой гамма-излучение, образующееся в ядерных реакциях нейтронов с атомами формирующего устройства и биологической среды, обладает достаточно жестким энергетическим спектром, верхняя граница энергии в котором близка к 8 МэВ.

На рис. 3 показаны распределения дозы нейтронов и гамма-излучения, измеренные в плоскости, перпендикулярной оси пучка нейтронов и находящейся на расстоянии 110 см от мишени. При построении зависимостей поглощенные дозы обоих видов излучения в каждой точке отнесены к поглощенной дозе нейтронов в центре облучаемого поля. Из графиков рис. 3, с учетом зависимости на рис. 2, следует, что за пределами основного пучка доза гамма-излучения спадает медленнее, чем доза нейтронов.

Если в гамма-терапии контроль за подведением к опухоли назначенной дозы ведут по времени, то на ускорителях, каковым является циклотрон, для исключения неопределенности, связанной с изменением флюенса пучка во времени, эту задачу решают с помощью дозиметра-монитора, работающего в интегральном режиме. С целью обеспечения такого режима терапии была измерена зависимость коэффициента монитора от площади облучаемого поля S , определяемая соотношением:

$$K_m(S) = \frac{D_m(S)}{D_{abc}(S)} \quad (3)$$

где $D_m(S)$ – доза, набираемая дозиметром-монитором при дозе нейтронов $D_{abc}(S)$ на РИП = 110 см, т.е. на входе в облучаемую ткань. Дозу $D_m(S)$ определяют в вторичных единицах, а дозу $D_{abc}(S)$ – в греях.

Зависимость, соответствующая соотношению (3), приведена на рис. 4. Ее, с учетом (2), применяют для расчета продолжительности сеанса терапии, эквивалентом которой в данном случае служит значение $D_m(S)$.

Из анализа результатов, представленных на рис. 1–3, следует, что радиационное поле, в котором находится пациент во время сеанса нейтронной терапии, характеризуется неравномерным пространственным

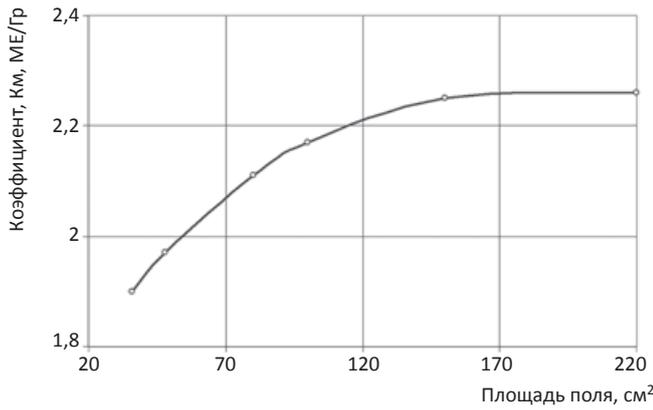


Рис. 4. Зависимость коэффициента монитора от площади облучаемого поля

распределением и является смешанным, т.е. состоящим из нейтронного и гамма-излучения.

Именно при таких условиях проведены исследования цитогенетических эффектов у пациентов, прошедших нейтронную терапию на циклотроне У-120 в [4], где в качестве основного индикатора лучевой нагрузки выбраны aberrации хромосомного типа. Выбор указанного показателя является вполне оправданным, поскольку на основе его использования развивается одно из важнейших направлений биологической дозиметрии [3, 6]. Авторы [4], планируя применить цитогенетические показатели «с целью индикации лучевой нагрузки при лечении быстрыми нейтронами», не уточняют значение термина «лучевая нагрузка», т.е. не указывают конкретную дозовую характеристику, получаемую методом цитогенетической дозиметрии, которая «может быть использована с целью оптимизации и индивидуализации курсов лучевого лечения». При этом в цикле проведенных исследований аргументом, с которым в качестве функции связывают частоту aberrаций хромосом, выбрана очаговая доза.

На рис. 5 показаны полученные в [4] зависимости частоты aberrаций хромосомного типа от очаговой дозы для двух пациентов с опухолями околоушных слюнных желез. При их сравнении обращает на себя внимание большое различие в частоте aberrаций хромосом при одних и тех же значениях очаговых доз. Так,

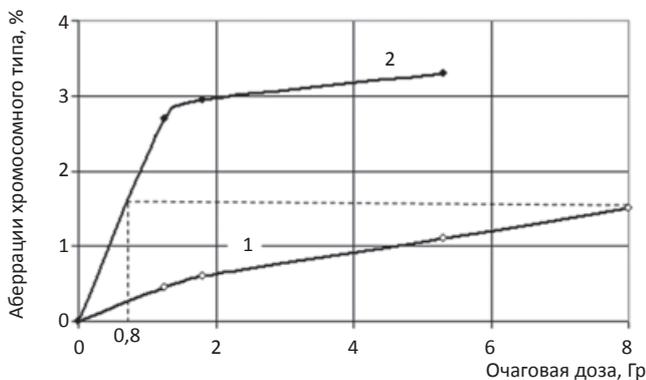


Рис. 5. Зависимость частоты хромосомных aberrаций от очаговой дозы нейтронов у пациентов (1) и (2) из [4]

например, после первого сеанса терапии, в котором каждый из пациентов получил разовую очаговую дозу РОД = 1,3 Гр, значения наблюдаемых эффектов различаются в ~6 раз. Частота aberrаций хромосом, возникшая у второго пациента при РОД = 1,3 Гр, у первого пациента не достигнута даже при суммарной очаговой дозе (СОД) 8 Гр. Обратная сторона отмеченной закономерности состоит в том, что одинаковая частота aberrаций хромосом у разных пациентов может быть получена при существенно различных значениях очаговых доз. Полагая, что функции, приведенные на рис. 5, являются непрерывными, можно видеть, что одинаковый эффект у пациентов (1) и (2) может быть получен, соответственно, при дозе ~8 Гр и ~0,8 Гр. В [4] не дано объяснение наблюдаемому факту, в связи с чем далее будут рассмотрены возможные причины существенного различия зависимостей рис. 5. Среди факторов, влияющих на связь доза-эффект, нас, прежде всего, интересуют физические закономерности, определяющие характер распределения дозы гамма-нейтронного излучения в теле пациента.

1. В [4] для облучения применены поля площадью 36 см² и 48 см², следовательно, объемы облучаемых тканей, а, значит, и крови у пациентов, облучаемых при полях различной площади, отличаются на ~30%. Поэтому интегральные дозы, полученные пациентами в зоне облучения терапевтическим пучком, при одинаковых очаговых дозах будут отличаться также на ~30%. Это приведет к тому, что выход aberrаций хромосом в зоне облучения полем площадью 48 см² будет на ~30% больше, чем в зоне облучения полем 36 см².

2. Опухолевый очаг у разных пациентов залегает на разной глубине тела. Поэтому при одинаковых очаговых дозах пациенты будут находиться под пучком излучения различное время, что приведет к большему выходу aberrаций хромосом у того пациента, опухоль которого находится на большей глубине. У этого же пациента будет больше и доза в поверхностном слое облучаемой ткани. Опухоль слюнной железы может располагаться на глубинах от ~3 см до 8 см, что, согласно выражению (2) и графику рис. 1, при равных очаговых дозах в предельных случаях может изменить время нахождения пациента под пучком в ~2 раза, а, значит, и в два раза изменится выход aberrаций хромосом.

3. Соединение факторов «1» и «2» в предельных вариантах (меньшая глубина залегания опухоли в сочетании с меньшей площадью поля облучения против большей глубины залегания очага в сочетании с большей площадью поля облучения) при равных очаговых дозах способно привести к различию интегральных доз в зоне воздействия терапевтического пучка в ~2,6 раза. Поэтому в указанных предельных случаях выход aberrаций хромосом также будет различаться при равных очаговых дозах также в ~2,6 раза.

На основе проведенных в п. п. 1–3 оценок наблюдаемое на графиках рис. 5 различие частоты aberrаций хромосом при равных очаговых дозах частично может быть объяснено тем, что опухоль у пациента (2) нахо-

дится на большей глубине, и терапия проведена при поле облучения большего размера, чем у пациента (1). Неучет физических закономерностей, рассмотренных в п. п. 1–3, служит причиной возникновения систематических неопределенностей, которые искажают результат в определенную сторону и носят закономерный характер. Хотя поиск подобных погрешностей, как отмечено в [12], «часто является не такой уж простой задачей», при понимании физических закономерностей, лежащих в основе НТ, они могут быть исключены. Отметим, что определенный вклад в суммарную неопределенность оценки частоты хромосомных aberrаций может вносить индивидуальная чувствительность пациентов к радиационному воздействию, погрешность за счет которой, например в гамма-терапии, достигает ~50 % [3].

4. Из графиков рис. 3 следует, что пациент во время прохождения НТ находится в сфере действия рассеянного гамма-нейтронного излучения. Объем ткани, подвергающейся локальному воздействию основного пучка при указанных выше размерах терапевтических полей, составляет ~1000 см³, что соответствует массе ~1 кг. Если принять среднее значение массы тела пациентов, проходящих нейтронную терапию, за ~70 кг, то можно оценить, что основным пучком нейтронов облучается лишь ~1,5 % всей массы тела человека, в то время как остальные ~98,5 % находятся под воздействием рассеянного излучения. Очевидно, что чем меньше площадь поля облучения, тем больший вклад в создание цитогенетических эффектов при равных очаговых дозах будет вносить рассеянное излучение. Поскольку в [4] облучению подвергались опухоли слюнных желез, можно заключить, что самые крупные кровеносные сосуды в теле пациента и, следовательно, подавляющий объем крови облучался рассеянным излучением. По графику рис. 3 видно, что мощность дозы рассеянного излучения составляет 1–2 % от мощности дозы нейтронов в центре терапевтического поля. Так как рассеянным излучением облучается ~98 % массы тела пациента, можно оценить, что средняя доза, полученная всем телом пациента от рассеянного излучения, сопоставима с таковой от терапевтического пучка.

Таким образом, анализ, проведенный в п. п. 1–4 на основе исследований дозовых характеристик радиационного поля, в котором находится пациент при НТ, показывает, что частота aberrаций хромосом, наблюдаемая и соотнесенная в [4] с очаговой дозой, на самом деле обусловлена дозой, полученной всем телом пациента, в т.ч. и за счет рассеянного излучения. Поэтому очаговую дозу в зависимостях доза–эффект при НТ в [4] следует рассматривать лишь в качестве некоторого условного параметра выполненной процедуры. Вместе с тем от подведенной за курс лечения СОД зависит эффективность лучевой терапии. Именно для ее определения в [3] применена биодозиметрия при гамма-терапии, и показано, что отношение СОД, найденной по цитогенетическим показателям, к заданной физической дозе в конце курсов терапии варьирует от

50 до 150 %. То есть наблюдаемая неопределенность цитогенетической дозиметрии при оценке СОД даже в гамма-терапии во много раз больше неопределенности, достигаемой в настоящее время с помощью приборных методов.

Задача оценки СОД по цитогенетическим показателям в НТ на циклотроне У-120 является более сложной, чем в гамма-терапии. Поглощенная СОД для НТ при нахождении злокачественной опухоли на некоторой глубине определяется соотношением:

$$\text{СОД} = \text{СОД}_n + \text{СОД}_\gamma, \quad (4)$$

где СОД_n и СОД_γ – суммарные поглощенные очаговые дозы нейтронов и гамма-излучения соответственно.

Нейтроны и гамма-излучение обладают различной относительной биологической эффективностью (ОБЭ). Известно, что при дозах, применяемых в нейтронной терапии, $\text{ОБЭ}_\gamma = 1$, $\text{ОБЭ}_n = 3 - 5$ [7]. Поэтому радиационный эффект будет определяться не значением поглощенной СОД, а суммарной изоэффективной очаговой дозой (СОД_u), рассчитанной по формуле:

$$\text{СОД}_u = \text{ОБЭ}_n \times \text{СОД}_n + \text{СОД}_\gamma. \quad (5)$$

Заметим, что понятие «изоэффективная доза» введено в НТ согласно рекомендациям [13]. Если вклад поглощенной дозы гамма-излучения в СОД может достигать ~25 % (см. график рис. 2), то, например при $\text{ОБЭ}_n = 4$, ее вклад в СОД_u , с учетом того, что $\text{ОБЭ}_\gamma = 1$, составит лишь ~5 %. Из приведенного сравнения следует, что, если принять в расчет только поглощенную СОД, неопределенность в оценке очаговой дозы составит ~20 %, что может существенно повлиять на эффективность лечения. Применяемые в настоящее время приборные методы дозиметрии позволяют определить в отдельности вклад гамма-излучения и нейтронов в СОД_u и учесть указанную особенность формирования очаговых доз при планировании НТ. Для обеспечения качества НТ, достигнутого при ее сопровождении с помощью приборных методов дозиметрии, цитогенетический метод дозиметрии также должен обеспечить такую возможность.

Одна из перспективных целей, сформулированных в [4], состоит в поиске «эффективных методов биоиндикации лучевого поражения организма при нейтронной терапии». Лучевое поражение организма при НТ на У-120 проявляется через местные и общие лучевые реакции. Частота и выраженность местных лучевых реакций из-за относительно быстрого спада дозы нейтронов по глубине определяется дозой на поверхности облучаемой ткани. Если реакция злокачественной опухоли на радиационное воздействие зачастую является непредсказуемой, то к обеспечению допустимых лучевых реакций, исходя из принципа «не навреди», необходимо стремиться в каждом курсе НТ. При существующей методике НТ на циклотроне У-120 приемлемую частоту и выраженность местных лучевых реакций обеспечивают планированием курсов НТ на основе модели время–доза–фракционирование (ВДФ)

[7]. Выражение для фактора ВДФ имеет следующий вид [14]:

$$ВДФ = 6,8 \sum_{n=1}^N [(7,8 \times 10^{-2} d_{\phi,n} + 0,96) d_{\phi,n}]^{1,18} \times (\Delta t)^{-0,13}, \quad (6)$$

где N – число сеансов терапии; $d_{\phi,n}$ – поглощенная доза нейтронов за фракцию в поверхностном слое облучаемой ткани в n -ом сеансе терапии, Гр; Δt – временной интервал между n -ым и $(n+1)$ -ым сеансами терапии, сут.

Предельно допустимое значение фактора ВДФ для кожи зависит от площади облучаемого поля [14]:

$$ВДФ_{пред} = 400 \times S^{-0,3} \quad (7)$$

В [4] НТ проведена пациентам при РОД $\sim 1,3$ Гр. На рис. 6 показана рассчитанная по (6) зависимость фактора ВДФ на поверхности облучаемой ткани для трех сеансов терапии при одном и том же значении РОД = 1,3 Гр в зависимости от глубины залегания опухоли. В расчетах соотношение между значениями $d_{\phi,n}$ и РОД нейтронов определено по уравнению (2). Видно, что при одном и том же значении РОД фактор ВДФ существенным образом изменяется в зависимости от глубины положения опухоли, достигая для заданной площади поля предельно допустимого значения ВДФ = 140 ед при $x = 8$ см. Из приведенной зависимости следует, что эффективный метод «биоиндикации лучевого поражения организма при нейтронной терапии» должен обеспечить определение поглощенной дозы нейтронов в поверхностном слое облучаемой ткани. То есть если для эффективного радиационного воздействия на опухоль необходим контроль за подведением к ней необходимой СОД_н, то для обеспечения допустимых местных лучевых реакций следует контролировать дозу на входе в облучаемую ткань. Очевидно, что получение информации об указанных дозах на основе данных о частоте аберраций хромосом в крови пациента, которая обусловлена средней дозой, полученной всем телом, представляет собой серьезную методологическую проблему.

При оценке возможностей цитогенетической дозиметрии в НТ необходимо учитывать и особенности работы ускорителя, каковым является циклотрон, по сравнению в гамма-аппаратом. При НТ на циклотроне

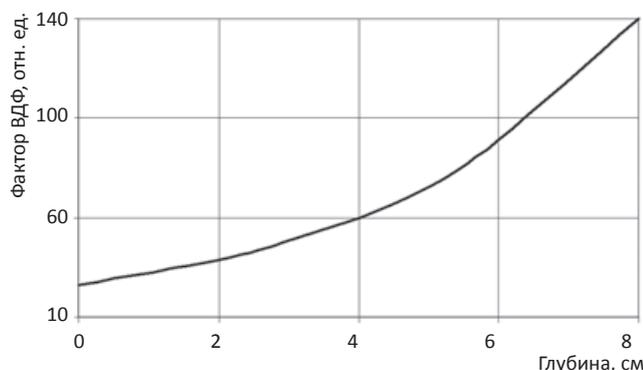


Рис. 6. Зависимость фактора ВДФ для поверхностного слоя облучаемой ткани от глубины расположения опухоли при РОД = 1,3 Гр

из-за нестабильности флюенса терапевтического пучка во времени дозу $D_m(S)$ необходимо измерять в каждом сеансе терапии. Можно показать, что между дозой $D_m(S)$, определяемой соотношением (3), и назначаемой разовой очаговой дозой (РОД_{abc}) существует связь:

$$D_m(S) = 100 K_m(S) \frac{РОД_{abc}}{РОД_{омн}(x_o, S)}, \quad (8)$$

РОД_{омн}(x_o, S) – это относительная разовая очаговая доза (%) на глубине залегания опухоли x_o , которую определяют по уравнению (2). Набор дозиметром-монитором дозы $D_m(S)$ при нестабильности флюенса терапевтического пучка гарантирует набор дозы РОД_{abc} на глубине x_o и дозы $D_{abc}(S)$ на поверхности облучаемой ткани. Получить информацию об отпускаемых дозах РОД_{abc} и $D_{abc}(S)$ с помощью цитогенетического метода дозиметрии в течение сеанса терапии, продолжительность которого на циклотроне не превышает 15 мин, на сегодняшний день представляется весьма затруднительным.

Более перспективным представляется применение биодозиметрии на основе оценки частоты аберраций хромосом для контроля за общими лучевыми реакциями пациентов при НТ на циклотроне У-120. Известно, что курсы НТ пациенты переносят вполне удовлетворительно, однако даже при предоперационных курсах у пациентов отмечаются общие реакции, такие как слабость, тошнота, снижение аппетита [7]. При радикальных курсах терапии эти явления выражены в большей степени и могут быть причиной прерывов в лечении. Общие реакции обусловлены средней дозой, полученной всем телом пациента, т.е. как за счет основного терапевтического пучка, так и за счет рассеянного излучения. Как измерения, так и аналитический расчет этой дозы связаны со значительными техническими и методологическими трудностями. Между тем, среднюю дозу D_c , полученную всем телом пациента при НТ на циклотроне У-120, можно оценить по числу аберраций, наблюдаемых в лимфоцитах крови облученного пациента, на основе калибровочной кривой, измеренной *in vitro*, как это рекомендовано в [6] и применено в [3] для гамма-терапии. В этом случае при оценке средней дозы будет учитываться влияние на эффект как основного терапевтического пучка, так и рассеянного излучения. При снятии калибровочной кривой доза, полученная кровью в пробирке, должна контролироваться с помощью дозиметров [6]. Средняя доза, полученная всем телом пациента, будет пропорциональна времени пребывания его под пучком, которое, как показано выше, может существенно различаться даже при равных очаговых дозах.

Заключение

Радиационное поле, в котором находится пациент при НТ на циклотроне У-120, характеризуется неравномерным пространственным распределением и состоит из нейтронного и гамма-излучения. На пациента действует смешанный гамма-нейтронный поток тера-

пептического пучка и рассеянное излучение, вклады которых в среднюю дозу, полученную всем телом пациента, практически равнозначны. Поэтому частота aberrаций хромосом в крови пациентов после НТ обусловлена дозой, полученной всем его телом, в т.ч. и за счет рассеянного излучения.

При равных очаговых дозах частота aberrаций хромосом зависит от глубины залегания опухоли и площади облучаемого поля.

Различие в ОБЭ нейтронов и γ -излучения и нестабильность флюенса терапевтического пучка во времени еще в большем числе, чем в γ -терапии, создают неопределенности, которые не позволяют с помощью цитогенетического метода дозиметрии обеспечить необходимую точность определения доз, от контроля за которыми зависит эффективность воздействия на опухоль и частота местных лучевых реакций. Поэтому цитогенетический метод дозиметрии на основе анализа частоты aberrаций в лимфоцитах крови следует сочетать с эффективным приборным методом дозиметрии.

Перспективным является применение биодозиметрии на основе оценки частоты aberrаций хромосом для контроля за средней дозой, полученной всем телом пациента, от которой зависит общая лучевая реакция его организма, поскольку измерение приборными методами и аналитический расчет этой дозы связаны со значительными техническими и методологическими трудностями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Источники и действие ионизирующей радиации // Научный Комитет Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации. Нью-Йорк. 1978. Т. 1. 382 с.
2. Jia Cao, Yong Liu, Huaming Sun et al. Chromosomal aberrations, DNA strand breaks and gene mutations in nasopharyngeal cancer patients undergoing radiation therapy // *Mut. Res.* 2002. № 504. P. 85–90.
3. Хвостунов И.К., Курсова Л.В., Шепель Н.Н. и соавт. Оценка целесообразности применения биологической дозиметрии на основе анализа хромосомных aberrаций в лимфо-

цитах крови больных раком легкого при терапевтическом фракционировании гамма-облучения // *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2012. Т. 52. № 5. С. 467–479.

4. Мельников А.А., Васильев С.А., Смольникова Е.В. и соавт. Динамика хромосомных aberrаций и микроядер в лимфоцитах больных злокачественными новообразованиями при нейтронной терапии // *Сибирский онкол. журнал.* 2012. № 4. С. 52–56.
 5. Корякина Е.В., Потетня В.И. Цитогенетические эффекты низких доз нейтронов в клетках млекопитающих // *Альманах клинической медицины.* 2015. Т. 41. С. 72–78.
 6. *Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies.* International Atomic Energy Agency. – Vienna, 2011. IAEA-EPR, 229 pp.
 7. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Слонимская Е.М., Лисин В.А. Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. – Томск. 2003. 200 с.
 8. Золотухин В.Г., Кеирим-Маркус И.Б., Кочетков О.А. и соавт. Тканевые дозы нейтронов в теле человека. Справочник. – М.: Атомиздат. 1972. 320 с.
 9. Брегадзе Ю.И. Методика выполнения измерений мощности поглощенной дозы нейтронного излучения ионизационным методом. – М. 1989. 20 с.
 10. Лисин В.А., Горбатенко А.И. Гетерогенные ионизационные камеры для дозиметрии смешанных полей быстрых нейтронов и гамма-излучения // *Приборы и техника эксперимента.* 1989. № 6. С. 71–73.
 11. Лисин В.А. Наперстковая ионизационная камера // Авторское свидетельство на изобретение 1494805 от 15 марта 1989 г.
 12. Гутер Р.С., Овчинский Б.В. Теория ошибок // В кн. «Элементы численного анализа и математической обработки результатов опыта». – М. 1970. С. 343–367.
 13. Рябухин Ю.С., Чехонадский В.Н., Сущикина М.А. Концепция изоэффективных доз в лучевой терапии // *Мед. радиология.* 1987. Т. 32. № 4. С. 3–6.
 14. Лисин В.А. Модель ВДФ для дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // *Мед. радиология.* 1988. Т. 33. № 9. С. 9–12.
- Для цитирования:** Лисин В.А. О некоторых методических вопросах исследования цитогенетических эффектов у пациентов со злокачественными новообразованиями при нейтронной терапии на циклотроне У-120 // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 2. С. 47–54.
DOI: 10.12737/article_5ac620f416a449.50054749

On Some Methodological Issues of Studying Cytogenetic Effects in Cancer Patients Treated with Neutron Therapy Using U-120 Cyclotron

V.A. Lisin

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

V.A. Lisin – Dr. Sc. Tech., Prof.

Abstract

Purpose: To study dosimetric characteristics of neutron radiation field, to determine their role in the formation of the total cytogenetic effect in the patient's body and to assess the cytogenetic dosimetry capabilities in improving the quality of NT.

Material and methods: A therapeutic beam with the average neutron energy of ~6.3 MeV was obtained from the V-120 cyclotron. The radiation field of the beam was investigated with the help of two ionization chambers with different sensitivity to neutrons. Chamber with high and low sensitivities were made of polyethylene and graphite, respectively. To exclude the uncertainty associated with the change in beam intensity in time, a dosimeter monitor operating in the integral mode was used.

Results: The dependence of the monitor factor on the irradiated area was measured. The distributions of the absorbed dose of neutrons and γ -radiation over the depth of the tissue-equivalent medium were found. The contribution of γ -radiation to the neutron dose was increased from ~10 % at the entry to the medium to ~30 % at a depth of 16 cm. Dose distributions of scattered neutron and γ -radiation in the plane of the end face of the forming device were obtained. The contribution of these radiations to the dose received by the patient's body was estimated. This contribution was shown to be comparable with that from the therapeutic beam. The analysis of the influence of NT on the estimation of the frequency of chromosome aberrations in the blood of patients was carried out.

Conclusion: The frequency of chromosome aberrations in the blood of patients was determined by the whole-body dose, including dose due to scattered radiation. When using equal focal doses, the cytogenetic effect was found to be dependent on the area of the irradiated field and the depth of the tumor in the patient's body. The differences in the RBE of neutrons and γ -radiation as well as the instability of the therapeutic neutron beam intensity create uncertainties that do not allow for the necessary control over the doses using the cytogenetic dosimetry. Therefore, cytogenetic dosimetry should be combined with an effective instrument dosimetry method.

The use of biodosimetry based on the assessment of the frequency of chromosome aberrations is promising for controlling the average whole-body dose, on which the overall radiation response of the body depends.

Key words: *neutron therapy, cytogenetic effect, cyclotron U-120*

REFERENCES

1. Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York. 1978. 1. 382 p.
2. Jia Cao, Yong Liu, Huaming Sun, et al. Chromosomal aberrations, DNA strand breaks and gene mutations in nasopharyngeal cancer patients undergoing radiation therapy. *Mutation Research*, 2002;(5046):85-90.
3. Khvostunov IK, Kursova LV, Shepel NN, et al. Evaluation of the expediency of using biological dosimetry based on the analysis of chromosome aberrations in blood lymphocytes in lung cancer patients in the therapeutic fractionation of gamma irradiation. *Radiation Biology. Radioecology*. 2012;52(5):467-479. (In Russ.).
4. Melnikov AA, Vasilyev SA, Smolnikova EV, et al. Changes in chromosome aberrations and micronuclei in lymphocytes of cancer patients undergoing neutron therapy. *Siberian Journal of Oncology*. 2012;(4):52-56. (In Russ.).
5. Koryakina EV, Potetnya VI. Cytogenetic effects of low doses of neutrons in mammalian cells. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(41):72-78. (In Russ.).
6. Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies. International Atomic Energy Agency. – Vienna, 2011. IAEA-EPR, 229 p.
7. Musabaeva LI, Zhogina ZhA, Slonimskaya EM, Lisin VA. Current methods of radiation therapy for breast cancer. Tomsk. 2003. 200 p. (In Russ.).
8. Zolotukhin VG, Keirim-Markus IB, Kochetkov OA, et al. Neutron tissue doses in human body. Guide. – Moscow. Atomizdat. 1972. 320 p. (In Russ.).
9. Bregadze Yul. The technique of measuring absorbed dose rate of neutron radiation by the ionization method. Moscow. 1989. 20 p. (In Russ.).
10. Lisin VA, Gorbatenko AI. Heterogeneous ionization chambers for dosimetry of mixed fields of fast neutrons and gamma radiation. *Instruments and Experimental Techniques*. 1989;(6):71-73. (In Russ.).
11. Lisin VA. Thimble ionization chamber // Author's certificate 1494805 as of March 15, 1989. (In Russ.).
12. Guter RS, Ovchinsky BV. Theory of errors // Elements of numerical analysis and mathematical processing of the results of the experiment. Moscow. 1970. P. 343-367 (In Russ.).
13. Ryabukhin YuS, Chekhonadsky VN, Sushchikhina MA. Conception of isoeffective doses in radiation therapy. *Medical Radiology*. 1987;32(4):3-6. (In Russ.).
14. Lisin V.A. The TDF model for external beam radiation therapy of malignant neoplasms by fast neutrons. *Medical Radiology*. 1988;33(9):9-12. (In Russ.).

For citation: Lisin VA. On Some Methodological Issues of Studying Cytogenetic Effects in Cancer Patients Treated with Neutron Therapy Using U-120 Cyclotron. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(2):47-54. (In Russ.).

DOI: 10.12737/article_5ac620f416a449.50054749

А.А. Логинова¹, Д.А. Товмасын², А.П. Черняев², С.М. Варзарь², Д.А. Кобызева¹, А.В. Нечеснюк¹

МЕТОДИКА СТЫКОВКИ ПОЛЕЙ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ОБЛУЧЕНИИ ТЕЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ ТОМОТЕРАПИИ

1. Национальный исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва. E-mail: aloginova@gmail.com. 2. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

А.А. Логинова – ст. мед. физик; Д.А. Товмасын – магистрант; А.П. Черняев – зав. каф., проф., д.ф.-м.н.; С.М. Варзарь – доцент, к.ф.-м.н.; Д.А. Кобызева – врач-детский онколог; А.В. Нечеснюк – зав. отделением, к.м.н.

Реферат

Цель: При тотальном облучении тела пациентов высокого роста процесс облучения приходится разделять на две части: облучение верхней части тела пациента (включает голову, тело и верхнюю часть бедер) и нижней части (нижнюю часть бедер, голени и ступни). При этом существует область стыковки, в которой верхнее и нижнее поля облучения могут накладываться друг на друга. Цель данной работы – разработка и верификация такого способа планирования и облучения пациента, при котором доза в области стыковки входит в интервал от 90 до 125 % от предписанной дозы.

Материал и методы: Тотальное облучение тела осуществлялось на аппарате Tomotherapy, особенностью которого является облучение в спиральной геометрии доставки дозы. Было исследовано распределение дозы в области стыковки полей и предложено решение – при оптимизации плана лучевой терапии оставлять между верхней и нижней областями определенное расстояние – отступ, при котором распределение дозы в области стыковки удовлетворяет требованиям равномерности при используемой геометрии облучения. Величина отступа, при котором обеспечивается наиболее равномерное распределение дозы в исследуемой области, была определена теоретически на основании данных из системы планирования Tomotherapy и затем экспериментально с использованием фантома из твердой воды CheesePhantom и радиохромных пленок EBТ-2. Равномерность распределения дозы в области стыковки у пациентов контролировалась измерениями *in vivo* при помощи радиохромных пленок EBТ-2, располагаемых на поверхности кожи пациентов.

Результаты: Предварительная оценка расчетных распределений дозы в области стыковки была выполнена для отступов 3,75; 4,5; 5,25; 6; 6,75 и 7,5 см. Оптимальные расчетные результаты получены при величинах отступов 6 и 5,25 см. Для отступа 6 см значения дозы составили от $98,1 \pm 5,3$ % до $107,1 \pm 5,4$ % и для отступа 5,25 см – от $118,1 \pm 4,5$ % до $122 \pm 5,1$ %. Анализ экспериментальных данных, полученных в фантоме, показал, что оптимальным является отступ 5,25 см, при котором значения дозы находятся в интервале от 97 % до 105 %. По результатам *in vivo* дозиметрии, значения доз, измеренных в области стыковки, находились в интервале от 93 ± 3 % до 108 ± 4 %.

Выводы: Разработанный способ планирования при выбранной геометрии облучения обеспечивает удовлетворительную гетерогенность распределения дозы в области стыковки полей между верхней и нижней областями облучения, несмотря на существующую неопределенность укладки пациентов, что было подтверждено измерениями *in vivo*. Полученные данные могут быть использованы при планировании тотального облучения всего тела пациентов на аппарате Tomotherapy.

Ключевые слова: лучевая терапия, фотоны, томотерапия, тотальное облучение тела, область стыковки полей

Поступила: 26.12.2017. Принята к печати: 12.02.2018

Введение

Тотальное облучение тела (ТОТ) – это облучение всего тела человека. При этом требуется снижение дозы на критические органы (легкие, почки и др.). В сочетании с химиотерапией ТОТ широко используется у пациентов с гемобластомами перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Основная цель ТОТ заключается в элиминации опухолевых клеток и иммуносупрессии. Традиционно используется облучение в СОД 12 Гр за 6 фракций [1].

В последние годы все чаще применяется ТОТ и тотальное облучение костного мозга (ТОКМ), основанное на лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка (IMRT) [2–7]. Результаты данных исследований указывают на возможность значительного уменьшения доз в органах риска по сравнению со стандартными методиками ТОТ, а также эскалации доз в области костного мозга, что, по мнению авторов, позволит получить клиническую выгоду.

При ТОТ с использованием IMRT из-за технических ограничений отсутствует возможность создать одно полное дозовое распределение для пациентов высокого роста: максимальная длина поля при облучении на аппарате Tomotherapy – 135 см, максимальное перемещение стола компьютерного томографа

(КТ) также ограничено. Поэтому при сканировании происходит разделение на две серии снимков: верхняя часть тела пациента (включает голову, тело и верхнюю часть бедер) и нижняя часть тела пациента (включает нижнюю часть бедер, голени и ступни). Расчет дозы производится отдельно на каждой серии изображений (рис. 1).

В связи с тем, что процесс планирования на отдельных сериях КТ-изображений происходит независимо друг от друга, встает вопрос о суммарном распределении дозы в области стыковки полей. Клинически приемлемая гетерогенность распределения дозы в этой области составляет от 90 до 125 % от предписанной дозы.

Кроме того, присутствуют дополнительные неопределенности актуального распределения дозы, связанные со следующими факторами:

- Необходимость изменения положения тела пациента. После облучения верхней части тела человека он должен поменять своё положение, направив ноги в противоположную сторону. Таким образом появляется неопределенность, связанная с дополнительной укладкой пациента.
- Спиральный способ доставки излучения приводит к тому, что доза распределена в пространстве не-

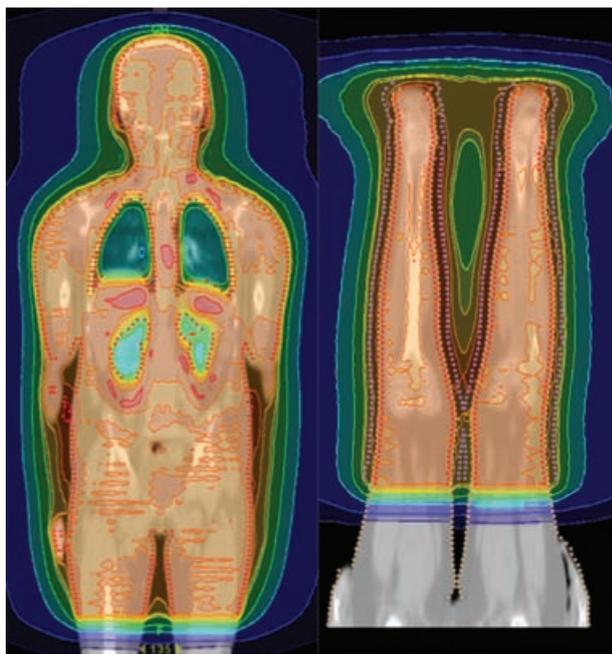


Рис. 1. Распределение дозы при тотальном облучении тела на Tomotherapy для верхней и нижней серий изображений

равномерно во всех трех плоскостях. Степень этой неравномерности во многом зависит от геометрических параметров плана.

Исследования области стыковки также проводили M. Zeverino et al. [8]. Они разработали технику для уменьшения неоднородности дозы в области стыковки путем создания общего суммарного плана на основе неизменного плана верхней части тела и перевернутых изображений нижней части тела. Однако при данном подходе необходимо дополнительное программное обеспечение, причем для суммации используется не актуальный лечебный план нижней части тела, а план со схожими параметрами, что может приводить к дополнительным неточностям при расчете дозы.

Другие группы исследователей использовали дополнительные мишени в области стыковки для лучшего контроля спада дозы [9, 10]. В частности, в работе [9] в области стыковки верхней части тела были заданы дополнительные мишени толщиной 20–25 мм с предписанием дозы в 75, 50 и 25 %. На плане для нижней части тела также использовались дополнительные мишени, анатомически соответствующие мишеням верхней части тела, но с предписанием в 25, 50 и 75 % соответственно, что задавало градиент спада дозы. Исследование было выполнено для классического линейного ускорителя, где вышеописанный подход был оправдан ввиду резкого спада дозы на краю поля. По нашему опыту, для Tomotherapy введение в процесс оптимизации дополнительных мишеней приводит к неоправданному многократному увеличению продолжительности планирования.

Целью данной работы является разработка и верификация такого способа планирования и доставки

излучения, при котором доза в области стыковки входит в интервал 90–125 % от предписанной дозы.

Были поставлены следующие задачи:

1. Предварительно оценить распределение дозы в области стыковки полей путем суммирования расчетных распределений дозы, полученных с помощью системы планирования Tomotherapy на верхней и нижней сериях КТ-изображений.

2. Получить экспериментальное распределение дозы в интересующей нас области при центрально-осевом и внеосевом расположении мишеней, используя фантом из твердой воды CheesePhantom и радиохромные пленки EBТ-2.

3. Проконтролировать однородность распределения дозы на поверхности кожи пациентов с помощью *in vivo* дозиметрии радиохромными пленками EBТ-2.

Материал и методы

Исследуемый в данной работе способ TOT осуществляется на аппарате Tomotherapy компании Accuray. Технология томотерапии обладает уникальной геометрией, напоминающей геометрию спирального томографа. Пучок фотонов с номинальной энергией 6 МэВ генерируется на линейном ускорителе, установленном на кольце гантри, которое вращается по окружности вокруг продольной оси тела пациента. Во время облучения гантри непрерывно вращается, пока стол, на котором расположен пациент, непрерывно движется через кольцо гантри. Таким образом, доза подводится по спирали. Кольцо гантри также содержит детекторы, используемые для сбора данных методом МВКТ (мегавольтовая компьютерная томография). Расстояние от источника до центра вращения составляет 85 см, от источника до детектора – 145 см. Максимальный размер поля в поперечном направлении 40 см, в продольном направлении луч коллимируется регулируемыми шторками. На выходе шторки могут образовывать веерный пучок шириной 1,0, 2,5 или 5 см в изоцентре. Бинарный МЛК с 64 пластинами на каждой стороне используется для разделения пучка в продольном направлении. Каждая вольфрамовая пластина коллиматора имеет толщину 10 мм и может находиться только в двух положениях: закрытом или открытом [11].

Разметка пациентов для TOT проводилась на КТ GE LightSpeed RT16, протокол сканирования – с толщиной среза 7,5 мм и напряжением на трубке 120 кВ. Для всех пациентов применялись методы индивидуальной фиксации – термопластические маски, подголовники и вакуумные матрасы. Все пациенты располагались в положении лежа на спине, руки вдоль туловища, вплотную к нему. Выполнялись две серии срезов – в положениях, ориентированных головой (верхняя часть тела) и ногами (нижняя часть тела) по направлению к гантри. В предполагаемой области стыковки на обеих сериях срезов выполнялось рентгеноконтрастное маркирование (рис. 2).

Оконтуривание мишени и органов риска проводилось на системе MonacoSim 5.10. (Elekta). Органы риска – легкие, почки, хрусталики (передняя камера глаза). Мишень PTV – голова, тело и конечности пациента за исключением органов риска. При этом на верхней серии срезов оконтуривание PTV выполнялось до уровня установки рентгеноконтрастных меток, а на нижней серии срезов мишень оконтуривалась с отступом на определенное расстояние от уровня маркирования. Предписываемые дозы: PTV – СОД 12,0 Гр при РОД 2,0 Гр. Не менее 95 % PTV должно было получать дозу 11,4 Гр (95 % от предписанной), объем легких, получающих 8 Гр, должен быть не более 40 %, средняя доза на почки не должна превышать 8 Гр, доза на передний отрезок глаза должна быть максимально снижена при сохранении дозы в PTV.

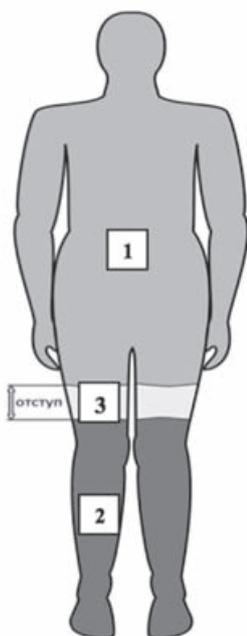


Рис. 2. Схематичное расположение мишеней: 1 – верхняя мишень, 2 – нижняя мишень, 3 – отступ

Планирование проводилось в системе планирования (СП) Tomotherapy. Параметры планов выбирались из соображений приемлемости клинически значимых параметров и продолжительности облучения. При расчете планов на верхнюю мишень использовались следующие параметры: размер сетки расчета 2,5 мм, ширина веерного пучка 5 см, питч = 0,281, фактор модуляции = 3; на нижнюю мишень: размер сетки расчета 2,5 мм, ширина веерного пучка 5 см, питч = 0,43, фактор модуляции = 2. Питч – это расстояние, на которое перемещается стол за один оборот вращения гантри, отнесенное к ширине пучка на оси вращения [12]. Чем больше фактор модуляции, тем большую свободу получает система для обеспечения специфического распределения дозы.

Для предварительной оценки распределения дозы в области стыковки использовались расчетные данные, полученные из СП Tomotherapy. Для этого

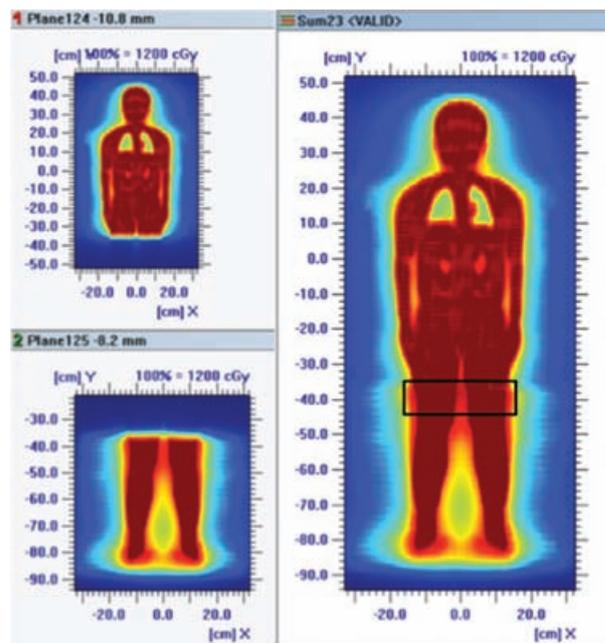


Рис. 3. Суммирование расчетных распределений дозы, полученных с помощью СП Tomotherapy на верхней и нижней сериях КТ-изображений в программе OmniPro (IMRT)

планы 10 пациентов были экспортированы в формате DICOM из системы планирования Tomotherapy в программу OmniProIMRT (IBA), где выполнялась последующая обработка данных. Выполнялось суммирование двумерных дозовых распределений, соответствующих верхней и нижней серий изображений как минимум в трех корональных проекциях. При этом суммирование производилось с учетом того, что между «верхней» и «нижней» мишенями было введено определенное расстояние (отступ), от величины которого зависит суммарное распределение дозы в области стыковки. Величина отступа дискретна и кратна выбранному шагу КТ, исследовалось распределение дозы в области стыковки для отступов 3,75; 4,5; 5,25; 6; 6,75 и 7,5 см. В области интереса, располагаемой в стыковке, оценивалась минимальная, максимальная и средняя дозы (рис. 3).

Для получения экспериментальных данных о распределении дозы была проведена серия измерений с использованием фантома CheesePhantom (Tomotherapy) и радиохромных пленок EBТ-2. Как и для лечебных планов, было получено две серии КТ-изображений, ориентированных в противоположном направлении относительно гантри с шириной среза 7,5 мм. При облучении в области стыковки оказываются две мишени – обе ноги, расположенные на определенном расстоянии друг от друга и от оси вращения источника. Вследствие спиральности доставки пучка, доза всегда распределена внутри мишени неравномерно, а величина этой неравномерности зависит от конкретных геометрических параметров плана и удаленности мишени от оси вращения.

Для учета данного эффекта в дополнение к центрально-осевому распределению дозы исследовалось

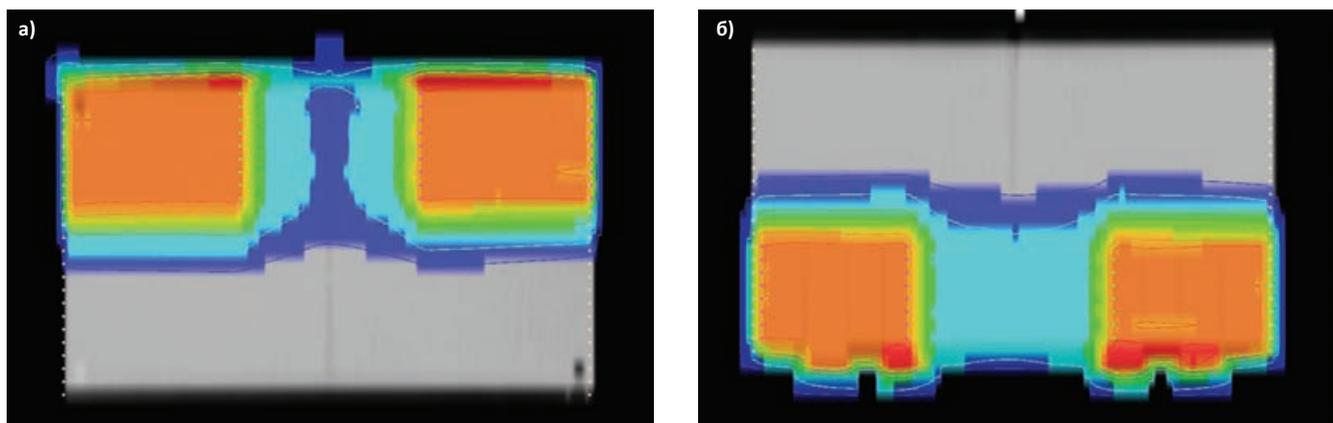


Рис. 4. Распределение дозы для а) верхней и б) нижней серий изображений фантома CheesePhantom



Рис. 5. *In vivo* дозиметрия: расположение радиохромных пленок EB-T2 на поверхности кожи пациента

распределение дозы в мишенях, имитирующих ноги, отдаленных друг от друга в латеральном направлении как минимум на 10 см (рис. 4). Для верхней и нижней серии срезов в СП Tomotherapy были рассчитаны планы облучения с оптимальными отступами, предсказанными теоретически (5,25 и 6,0 см). Геометрические параметры плана повторяли вышеописанные параметры, выбранные для лечебных планов пациентов. В корональную плоскость фантома в области мишеней помещались две радиохромные пленки. Как и в случае с пациентами, фантом облучался в два этапа, перед каждым сеансом облучения проводилось сканирование и коррекция положения с использованием данных

МВКТ. Пленки были оцифрованы спустя 1 сут с момента облучения сканером Microtek (ScanMaker 9800 XL), полученные изображения обрабатывались по программе OmniProIMRT (IBA) [13, 14].

Контроль однородности распределения дозы в области стыковки при облучении пациентов проводился при помощи *in vivo* дозиметрии. Для этого перед процедурой облучения к коже больного в области стыковки прикреплялись три пленки EB-T2: наиболее удаленные от изоцентра (на внешние стороны правой и левой ног), а также на внутреннюю поверхность ноги, в ближайшее к изоцентру положение (рис. 5). После окончания облучения верхней части тела пациент менял свое положение, проводилось сканирование с использованием МВКТ и коррекция положения пациента по анатомическим ориентирам, затем проводилось облучение нижней части тела пациента.

Результаты и обсуждение

Результаты предварительной оценки расчетных распределений дозы в области стыковки для отступов 3,75; 4,5; 5,25; 6; 6,75 и 7,5 см представлены в табл.1. По данным суммирования расчетных дозовых распределений, оптимальные результаты получены при величинах отступов 6 и 5,25 см. Максимальные, минимальные и средние значения доз в области стыковки входят в требуемый интервал 90–125 % и составляют от $98,1 \pm 5,3$ % до $107,1 \pm 5,4$ % для отступа 6 см и от $118,1 \pm 4,5$ % до $122 \pm 5,1$ % для отступа 5,25 см.

Экспериментальные распределения дозы были получены в фантоме CheesePhantom для отступов 6 см и

Таблица 1

Расчетные максимальные, минимальные и средние значения дозы и их среднеквадратичные отклонения для каждого отступа, полученные с помощью СП Tomotherapy по планам для 10 пациентов

Отступ, см	3,75	4,5	5,25	6	6,75	7,5
$D_{\text{макс}}, \%$	$148,3 \pm 4,8$	$136,1 \pm 5,1$	$122,2 \pm 5,1$	$107,1 \pm 5,4$	$92,0 \pm 4,7$	$86,0 \pm 4,8$
$D_{\text{мин}}, \%$	$136,6 \pm 4,9$	$125,1 \pm 4,5$	$112,1 \pm 4,5$	$98,1 \pm 5,3$	$82,8 \pm 4,3$	$68,5 \pm 4,4$
$D_{\text{ср}}, \%$	$145,1 \pm 4,2$	$133,1 \pm 4,9$	$118,0 \pm 4,5$	$103,8 \pm 5,8$	$89,2 \pm 4,8$	$76,5 \pm 4,5$

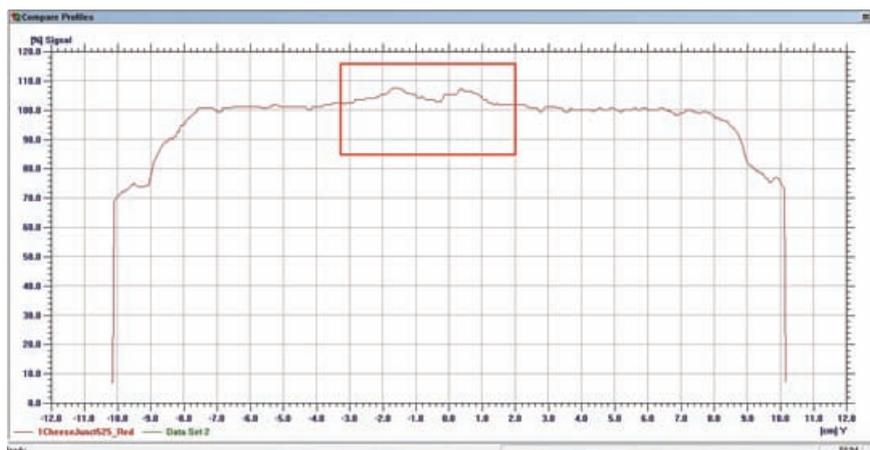


Рис. 6. Пример профиля дозы с отступом 5,25 см при внеосевом расположении мишеней

Таблица 2

Экспериментальные значения дозы в области стыковки для отступа 6 см при осевом и внеосевом расположении мишеней внутри фантома

	D _{макс} , %	D _{мин} , %	D _{ср} , %
Мишень в центре фантома	100	95	96
Мишень справа, 10 см от оси	100	87	94
Мишень слева, 10 см от оси	105	94	101

5,25 см. Для каждой пленки вычислялись максимальная, минимальная и средняя дозы, результаты представлены в табл. 2 и 3. При этом для отступа 5,25 см значения измеренных доз находились в интервале от 97 до 105 %, для отступа 6 см – от 87 до 105 %. На рис. 6 показан пример полученного профиля дозы при отступе 5,25 см при внеосевом расположении мишени, красным цветом выделена область интереса – область стыковки. На основании измерений, выполненных в фантоме, было принято решение использовать отступ 5,25 см, как более надежный с клинической точки зрения, т.к. минимальная доза в области стыковки не может быть меньше 90 %, в то время как максимальная доза может достигать 125 % без отрицательных клинических последствий.

Помимо совершенно естественных причин неточности расчета (несовпадение между данными модели пучка и реальными данными ускорителя, ограничения используемых алгоритмов), различия между теоретическими и экспериментальными значениями максимальных и минимальных доз в области стыковки могут быть объяснены несколькими факторами:

Таблица 3

Экспериментальные значения дозы в области стыковки для отступа 5,25 см при осевом и внеосевом расположении мишеней внутри фантома

	D _{макс} , %	D _{мин} , %	D _{ср} , %
Мишень в центре фантома	104	100	102
Мишень справа, 10 см от оси	105	98	101
Мишень слева, 10 см от оси	105	97	101

- Неточностью определения местоположения рентгенконтрастных меток на коже человека. Метки должны позволять формирование одинаковых срезов на двух сериях снимков КТ для определения расстояния между мишенями. Однако не всегда возможно однозначно определить положение этих меток. Данная неопределенность может приводить к ошибке определения отступа между мишенями, равной толщине КТ-среза, в данном случае 7,5 мм.
- Линейной аппроксимацией дозы в СП Tomotherapy, в то время как актуальное распределение дозы может иметь более сложный вид.
- Неточностью, возникающей при укладке пациента после совмещения референсных КТ-изображений с изображениями, полученными методом МВКТ.

Измерениями *in vivo* с помощью радиохромных пленок ЕВТ-2, расположенных на поверхности кожи пациентов, контролировалась равномерность распределения дозы в области стыковки. Было проведено 18 измерений. Для каждой пленки, закрепленной в области стыковки, вычислялись максимальная, минимальная и средняя дозы, результаты представлены в табл. 4. Полученные максимальные и минимальные

Таблица 4

Измерения *in vivo*, максимальные, минимальные и средние дозы в области стыковок и их среднеквадратичные отклонения

Дозы на правой ноге, %			Дозы на левой ноге, %			Дозы в центре, %		
D _{макс}	D _{мин}	D _{ср}	D _{макс}	D _{мин}	D _{ср}	D _{макс}	D _{мин}	D _{ср}
107 ± 3	93 ± 3	100 ± 2	108 ± 4	93 ± 3	100 ± 2	107 ± 4	94 ± 3	99 ± 1

значения доз вписываются в заданный интервал 90–125 % от предписанной дозы и составляют от 93 ± 3 до 108 ± 4 %.

При томотерапии спад дозы на краю поля происходит плавно вследствие спиральной геометрии доставки дозы, однако такому способу доставки свойственна вариативность дозовой палитры в виде «резьбы» (пики и впадины). Эта «резьба» является результатом постоянной стыковки полей [15]. Существующая дивергенция веерного пучка приводит к сложному внеосевому профилю при каждой спиральной ротации, при этом форма профиля меняется как в зависимости от расстояния от оси, так и с глубиной в результате рассеяния. Это, в свою очередь, приводит к различным результатам осевого и внеосевого распределения дозы в зависимости от конкретных геометрических параметров плана, а именно размера поля, pitch, расстояния от оси вращения источника.

Таким образом, при условии соблюдения геометрических параметров планов, используемых в данной работе, для получения требуемой гомогенности распределения дозы в области стыковки необходимо оставлять между верхней и нижней областями отступ, равный 5,25 см. При этом необходимо внимательно относиться к определению положения рентгенконтрастных меток на КТ-изображениях, а также к точности позиционирования пациента, а перед началом облучения всегда проводить контроль укладки по данным МВКТ.

Выводы

Разработанный способ планирования при выбранной геометрии планов обеспечивает удовлетворительную гетерогенность распределения дозы в области стыковки полей между верхней и нижней областями облучения, несмотря на существующую неопределенность укладки пациентов, что было подтверждено измерениями *in vivo*.

Полученные данные могут быть использованы при планировании тотального облучения всего тела пациентов на аппарате Tomotherapy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Halperin E.C., Perez C.A., Brady L.W. et al. Total body and hemibody irradiation // Perez and Brady's principles and practice of

radiation oncology. New York: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. P. 364–377.

2. Hui S.K., Kapatoes J., Fowler J. et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation // Med. Phys. 2005. Vol. 32. № 10. P. 3214–3224.
3. Peñagaricano J.A., Chao M., Van Rhee F. et al. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy // Bone Marrow Transplant. 2011. Vol. 46. № 7. P. 929–935.
4. Gruen A., Ebell W., Wlodarczyk W. et al. Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation // BioMed Central Radiation Oncology. 2013 Apr 15. P. 8–92.
5. Jeffrey Y., Wong C., Rosenthal J. et al. Image-guided total-marrow irradiation using helical Tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. Vol. 73. № 1. P. 273–279.
6. Кобызева Д.А., Масчан М.А., Виллих Н.А. и соавт. Первый российский опыт применения томотерапии для проведения тотального облучения тела у детей // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016. Т. 3. № 2. С. 64–67.
7. Corvò R., Zeverino M., Vagge S. et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant // Radiotherapy and Oncology. 2011. Vol. 98. № 3. P. 382–386.
8. Zeverino M., Agostinelli S., Taccini G. et al. Advances in the implementation of helical tomotherapy-based total marrow irradiation with a novel field junction technique // Medical Dosimetry. 2012. Т. 37. С. 314–320.
9. Mancosu P., Navarra P., Castagna L. et al. Plan robustness in field junction region from arcs with different patient orientation in total marrow irradiation with VMAT // Physica Medica. 2015. Vol. 31. С. 677–682.
10. Sun R., Cuenca X., Itti R. et al. First French experience of total body irradiation using Helical Tomotherapy // Cancer Radiotherapie. 2017. Vol. 21. № 5. P. 365–372.
11. QA for helical tomotherapy: Report of the AAPM Task Group 148. 2010.
12. Tomo Planning Guide 107272 A. TomoTherapy® Treatment System. 2012.
13. Micke A., Lewis D. F., Xiang Yu. Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction // Medical Physics. 2011. Vol. 38. № 5. P. 2523–2534.
14. Aland T., Kairn T., Kenny J. Evaluation of a Gafchromic EBT2 film dosimetry system for radiotherapy quality assurance // Australas. Phys. Eng. Sci. Med. 2011. Vol. 34. P. 251–260.
15. Kissick M.W., Fenwick J., James J.A. et al. The helical tomotherapy thread effect // Medical Physics. 2005. Vol. 32. № 5. P. 1414–1423.

Для цитирования: Логинова А.А., Товмасын Д.А., Черняев А.П., Варзарь С.М., Кобызева Д.А., Нечеснюк А.В. Методика стыковки полей при тотальном облучении тела с использованием технологии томотерапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. С. 55–61. DOI: 10.12737/article_5ac622371650f7.48983677

Field Junction Technique for Helical Tomotherapy-Based Total Body Irradiation

A.A. Loginova¹, D.A. Tovmasian², A.P. Chernyaev², S.M. Varzar², D.A. Kobzyseva¹, A.V. Nechesnyuk¹

1. Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia.
E-mail: aloginovaa@gmail.com. 2. M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

A.A. Loginova – Senior Med. Physicist; D.A. Tovmasian – Master's Degree Student; A.P. Chernyaev – Head of the Dep., Prof., Dr. Sc. Phys.-Math.; S.M. Varzar – Associate Prof., PhD Phys.-Math.; D.A. Kobzyseva – Pediatric Oncologist; A.V. Nechesnyuk – Head of the Radiother. Dep., PhD Med.

Abstract

Purpose: Combination of total body irradiation (TBI) with chemotherapy is widely used technique for conditioning before hematopoietic stem cell transplantation for patient with hematological malignancies worldwide. Total body irradiation for patients with high height has to be divided into two parts: irradiation of upper part of the patient's body (including head, body and part of legs) and irradiation of lower part of the patient's body (including leg). There is an area in which the fields overlap each other – the junction area. The aim of this work is the development and verification of simple junction technique that would provide the dose distribution in the junction area from 90 to 125 % of prescribed dose.

Material and methods: Total body irradiation was performed on the Tomotherapy machine using helical geometry of the beam delivery. Distribution of the dose in junction area was investigated. Simple solution was proposed: during the optimization of the radiotherapy plan certain margin should be maintained between upper and lower targets while dose distribution in junction area satisfies the uniformity requirements for the given irradiation geometry. The dimension of the margin was determined experimentally using a CheesePhantom and radiochromic EBT-2 films. The uniformity of dose distribution in the junction area was monitored by *in vivo* measurements using radiochromic EBT-2 films located on the skin surface of patients.

Results: The dimension of the margin at which the dose in the junction area is within the range of 90 to 125 % of the prescribed dose was determined experimentally and amounted to 5.25 cm. The values of the measured dose were in the range from 97 to 105 %. In total 18 *in vivo* measurements of the junction area were performed. According to the results of *in vivo* dosimetry, the values of the doses measured in the junction area were in the range from 93 ± 3 % to 108 ± 4 %.

Conclusion: The developed planning method with the selected plan geometry ensures satisfactory heterogeneity of the dose distribution in the area of field junction between the upper and lower irradiation regions, despite of the existing uncertainty of patient positioning. Results were confirmed by *in vivo* measurements. The obtained data can be used for total body irradiation of the patients using Helical Tomotherapy.

Key words: radiotherapy, tomotherapy, total body irradiation, junction area

REFERENCES

- Halperin EC, Brady LW, Perez CA, et al. Total body and hemibody irradiation. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. New York. Lippincott Williams & Wilkins. 2007:364-377.
- Hui SK, Kapatoes J, Fowler J, Henderson D, et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. Medical Physics. 2005;32(10):3214-3224. DOI: 10.1118/1.2044428.
- Peñagaricano JA, Chao M, Van Rhee F, et al. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. Bone Marrow Transplant. 2011;46(7):929-935. DOI:10.1038/bmt.2010.237.
- Gruen A, Ebell W, Wlodarczyk W, et al. Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. BioMed Central Radiation Oncology. 2013;8:92. DOI: 10.1186/1748-717X-8-92.
- Wong JY, Rosenthal J, Liu A, Schultheiss T, et al. Image-guided total-marrow irradiation using helical Tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2009;73(1):273-279. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.071.
- Kobzyseva DA, Maschyan MA, Willich NA, et al. The first Russian experience of TomoTherapy for total body irradiation in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2016;3(2):64-67. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-64-67. (In Russ.).
- Corvò R, Zeverino M, Vagge S, et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. Radiotherapy and Oncology. 2011;98(3):382-386. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.01.016.
- Zeverino M, Agostinelli S, Taccini G, et al. Advances in the implementation of helical tomotherapy-based total marrow irradiation with a novel field junction technique. Medical Dosimetry. 2012;37(3):314-320. DOI: 10.1016/j.meddos.2011.12.001.
- Mancosu P, Navarra P, Castagna L, et al. Plan robustness in field junction region from arcs with different patient orientation in total marrow irradiation with VMAT. Physica Medica. 2015;31(7):677-682. DOI: 10.1016/j.ejmp.2015.05.012.
- Sun R, Cuenca X, Itti R, et al. First French experience of total body irradiation using helical Tomotherapy. Cancer Radiotherapie. 2017;21(5):365-372. DOI: 10.1016/j.canrad.2017.01.014.
- Langen K, Papanikolaou N, Balog J, et al. QA for helical tomotherapy: Report of the AAPM Task Group 148. Medical Physics. 2010;37(9):4817-4853. DOI: 10.1118/1.3462971.
- Tomo Planning Guide 107272A. TomoTherapy® Treatment System. 2012.
- Micke A, Lewis DF, Yu X. Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction. Medical Physics. 2011;38(5):2523-2534. DOI: 10.1118/1.3576105.
- Aland T, Kairn T, Kenny J. Evaluation of a Gafchromic EBT2 film dosimetry system for radiotherapy quality assurance. Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine. 2011;34(2):251-260. DOI: 10.1007/s13246-011-0072-6.
- Kissick MW, Fenwick J, James JA, et al. The helical tomotherapy thread effect. Medical Physics. 2005;32(5):1414-1423. DOI: 10.1118/1.1896453.

For citation: Loginova AA, Tovmasian DA, Chernyaev AP, Varzar SM, Kobzyseva DA, Nechesnyuk AV. Junction Technique for Helical Tomotherapy-Based Total Body Irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(2):55-61. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5ac622371650f7.48983677

А.В. Белоусов, Г.А. Крусанов, А.П. Черняев

ОЦЕНКА НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ОБЭ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ, СВЯЗАННОЙ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ В РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва. E-mail: BelousovAV@physics.msu.ru

А.В. Белоусов – к.ф.-м.н., доцент; Г.А. Крусанов – аспирант; А.П. Черняев – зав. кафедрой, д.ф.-м.н., проф.

Реферат

Цель: Оценка неопределенности относительной биологической эффективности (ОБЭ) рентгеновского излучения, связанной с погрешностями определения поглощенной дозы.

Материал и методы: Моделируется прохождение монокроматического фотонного излучения рентгеновского диапазона энергий через стандартный пластиковый флакон площади 25 см², содержащий 5 мл модельной культуральной среды (биологическая ткань с элементным составом C₅H₄₀O₁₈N). Вычисление поглощенной дозы в культуральной среде проводится двумя способами: 1) стандартный способ, согласно которому отношение поглощенной дозы в среде и ионизационной камере равно отношению кермы в среде и воздухе; 2) определение поглощенной дозы в среде и в чувствительном объеме ионизационной камеры методом компьютерного моделирования и вычисление отношения этих доз. В рамках линейно-квадратичной модели неопределенность оценки значений RBE_{max}, прямо пропорциональна неопределенности поглощенной исследуемым образцом дозы.

Результаты: Показано, что в зависимости от спектрального состава рентгеновского излучения неопределенности поглощенной дозы могут достигать 40–60 %. Такие большие неопределенности связаны с отсутствием электронного равновесия в используемой на практике геометрии облучения. Разброс значений ОБЭ, определенных по данным радиобиологических экспериментов, выполненных различными авторами, может определяться как различиями в условиях проведения экспериментов, так и погрешностями определения поглощенной дозы. Использование в той же геометрии вместо ионизационных камер дозиметров Фрике позволяет уменьшить неопределенность примерно в 2 раза, до 10–30 %.

Заключение: Выполнено компьютерное моделирование радиобиологических экспериментов по определению ОБЭ рентгеновского излучения. Геометрия экспериментов соответствует условиям использования стандартных флаконов, размещенных в боковых держателях. Показано, что отношения поглощенных доз и кермы в слоях биологической ткани и воздуха отличаются между собой с расхождением до 60 %. В зависимости от качества пучка истинная поглощенная доза может отличаться от рассчитанной в предположении равенства кермы и дозы на 50 %. Погрешность определения ОБЭ в данных экспериментах имеет такой же порядок. Результаты представлены для пучков рентгеновского излучения с пренебрежимо малой долей фотонов, обладающих энергией менее 10 кэВ. Для пучков другого качества неопределенность может значительно увеличиться. Для корректной оценки ОБЭ необходимо выработать единый стандарт проведения радиобиологических экспериментов. Данный стандарт должен регламентировать как геометрию проведения экспериментов, так и проведение дозиметрических измерений.

Ключевые слова: относительная биологическая эффективность, оценка неопределенности ОБЭ, рентгеновское излучение, поглощенная доза, компьютерное моделирование, радиобиологические эксперименты

Поступила 25.01.2016. Принята к публикации: 12.02.2018

Введение

Степень радиационной опасности различных видов ионизирующих излучений оценивается на основании экспериментально измеряемой величины – относительной биологической эффективности (ОБЭ). ОБЭ определяется как отношение поглощенной дозы референсного излучения¹, вызывающей некий определенный биологический эффект, к поглощенной дозе исследуемого излучения, приводящей к такому же эффекту. Таким образом, для определения величины ОБЭ необходимо определить поглощенную дозу непосредственно в облучаемом объекте, что является весьма сложной задачей, поскольку поглощенная доза измеряется в веществе дозиметра. Точный пересчет поглощенной дозы в веществе дозиметра к поглощенной дозе в объекте возможен только при выполнении достаточно специфических условий, которые, как правило, не выполняются на практике.

В первую очередь, трудности связаны с геометрией радиобиологических экспериментов, при которых тонкий слой (раствор или монослой клеток) облучаемого

вещества располагается в тонкостенных флаконах или чашечках Петри с тонкими крышками. При данной схеме дозиметр принципиально не может располагаться в облучаемом объекте. На практике он (как правило, пользуются ионизационными камерами или дозиметрами Фрике) располагается или непосредственно после облучаемого объекта (по ходу пучка) или вместо него. Поглощенная в веществе дозиметра доза затем пересчитывается к поглощенной внутри облучаемого объекта дозе с помощью коэффициентов конверсии [1–6].

В работах [4, 6], где в явном виде указывается процедура вычисления конверсионных коэффициентов K , используется выражение

$$K = \frac{(\mu_{en}/\rho)_{объект}}{(\mu_{en}/\rho)_{дозиметр}}, \quad (1)$$

где введено обозначение

$$\frac{(\mu_{en}/\rho)}{(\mu_{en}/\rho)} = \frac{\int \Phi(E)E \frac{dE}{E}}{\int \Phi(E)E}, \quad (2)$$

для массового коэффициента преобразования энергии фотонного излучения $\mu_{en}(E)/\rho$ в соответствующем веществе, усредненного по спектральному распределению потока фотонного излучения $\Phi(E)dE$. В фор-

¹ В настоящее время в качестве источников референсного излучения рекомендуется использовать источники гамма-излучения на основе радионуклида ⁶⁰Со.

муле (1) через D_2 и D_1 обозначены поглощенная доза в облучаемом объеме и в детекторе соответственно. Результат расчета конверсионных коэффициентов, а также правомерность их использования для определения поглощенной дозы, зависит от условий проведения экспериментов. А именно от: 1) спектрального состава рентгеновского излучения; 2) толщины облучаемого слоя; 3) геометрии расположения облучаемого объекта по отношению к другим объектам.

Спектральный состав рентгеновского излучения определяется напряжением рентгеновской трубки, материалами и толщинами фильтров рентгеновского излучения. Эти сведения практически всегда приводятся в научной литературе при описании процедуры проведения экспериментальных исследований. Поскольку рассеянием в воздухе можно пренебречь, спектр незначительно меняется с расстоянием между источником и облучаемым объектом. Однако действующий в области расположения образца спектр, тем не менее, может сильно отличаться от номинального спектра, что влияет на результаты расчетов коэффициентов конверсии по формулам (1–2). Действующий спектр определяется размерами и материалами всех объектов, расположенных на пути пучка, т.е. геометрией облучения. Далеко не во всех работах четко указывается – по действующему или номинальному спектру производились вычисления коэффициентов конверсии.

В роли облучаемого слоя выступает, как правило, или монослой клеток (толщиной 3–5 мкм) или их раствор в питательной среде толщиной 1–3 мм. Геометрия облучения в конкретных экспериментах отличается широким разнообразием. В некоторых работах облучается культуральная среда или монослой клеток, размещенных в пластиковых флаконах или чашечках Петри [7], расположенных в специальных держателях. В другом варианте облучения флаконы располагаются на подставках, вызывающих обратное рассеяние, и/или накрываются дополнительными пластинами для обеспечения электронного равновесия [1], или клетки сверху покрываются питательным раствором [8]. В еще одном варианте облучаемый флакон располагается в фантоме [9]. К сожалению, в некоторых работах, например [2, 10] вовсе не приводятся сведения о геометрии облучения и процедуре определения дозы.

Строго говоря, выражение (1) описывает отношение не поглощенных доз, а кермы фотонного излучения. Оно справедливо в тех случаях, когда либо керма равна поглощенной дозе, либо когда керма пропорциональна поглощенной дозе, причем коэффициент пропорциональности одинаков для различных энергий. То есть в области как расположения облучаемого объекта, так и измерений поглощенной дозы дозиметром должны выполняться условия, обеспечивающие электронное равновесие. Этим условиям в наибольшей степени удовлетворяет постановка эксперимента, при которой облучаемый объект располагается внутри фантома. Такая геометрия крайне редко встречается при проведении радиобиологических экспериментов с рентгеновским излучением. Напротив, в лучевой терапии

при использовании фотонов более высоких энергий использование тканеэквивалентных фантомов весьма распространено. Кроме того, калибровка ионизационных камер, применение которых также весьма распространено, в т.ч. и в лучевой терапии, проводится в стандартизированных условиях. Поэтому неопределенность оценки поглощенной дозы, создаваемой кобальтовыми источниками, при лучевой терапии не превышает 3 %.

Электронное равновесие обеспечивается только на определенной глубине, примерно равной пробегу вторичных электронов с максимальной энергией, высвобожденных в веществе фотонами. На больших глубинах для монохроматического излучения наблюдается относительное электронное равновесие, при котором керма пропорциональна поглощенной дозе. Однако даже в этом случае трудно говорить о равенстве отношений поглощенной дозы и кермы, поскольку глубина, на которой достигается электронное равновесие, зависит от энергии фотонов и элементного состава вещества. Немонохроматический спектр, особенно широко простирающийся по энергиям, не дает возможность точно определить конверсионные коэффициенты. По мере проникновения излучения в вещество действующий спектр все более сильно отличается от номинального спектра из-за поглощения фотонов. Хотя есть данные о том, что искажение спектра за счет расположения дозиметра в фантоме не приводит к статистически значимым различиям в эффекте [9], их, тем не менее, нельзя распространять на излучения с произвольным спектральным составом. Точный расчет конверсионных коэффициентов является весьма сложной аналитической задачей, а использование формул (1–2) может приводить к неопределенностям в определении поглощенных доз, и, как следствие, в определении ОБЭ. Для решения данной задачи целесообразно применять методы компьютерного моделирования.

Целью настоящей работы является моделирование радиобиологических экспериментов по определению ОБЭ рентгеновского излучения в условиях часто используемой на практике геометрии с использованием пластиковых флаконов² для расчета отношения поглощенных в веществе дозиметра и в облучаемом объекте доз, их сравнения с коэффициентами конверсии, рассчитанными по формулам (1–2), а также оценка неопределенности ОБЭ, связанной с погрешностями определения поглощенной дозы.

Материал и методы

Обозначим через $(^{H_{en}}/\rho)_2$ и $(^{H_{en}}/\rho)_1$ массовые коэффициенты преобразования энергии фотонного излучения в веществе «1» (например, в воздухе) и в ве-

² Напомним, что в наиболее часто встречающейся геометрии пластиковые флаконы или чашки Петри с культурами клеток размещаются непосредственно под пучком рентгеновского излучения. В дальнейшем такую геометрию будем называть «плоской». Размещение в фантомах используется крайне редко, и, таким образом, условия обеспечения электронного равновесия сильно нарушаются.

ществе «2» (например, в воде) соответственно, через E_{\min} и E_{\max} – минимальную и максимальную энергию фотонного излучения в спектре, а $(dN/dE_\gamma)dE_\gamma$ – число фотонов в энергетическом интервале $(E_\gamma, E_\gamma + dE_\gamma)$. Тогда отношение усредненных по рентгеновскому спектру массовых коэффициентов преобразования энергии фотонного излучения вычисляется как

$$\overline{(\mu_{en}/\rho)} = \frac{\int \Phi(E)E \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_1(E) dE}{\int \Phi(E)E \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_2(E) dE}. \quad (3)$$

В рамках настоящей работы интегрирование в (3) заменялась суммированием с шагом по энергии 1 кэВ:

$$K(\mu/\rho) = \frac{\sum (\mu(E_i)/\rho)_1 N(E_i)}{\sum (\mu(E_i)/\rho)_2 N(E_i)}, \quad (4)$$

где $N(E_i)$ – суммарная энергия фотонов, попадающих в i -ый энергетический интервал, E_i – энергия соответствующая центру интервала. Тогда отношение поглощенных доз вычисляется согласно выражению

$$K(D) = \frac{\sum_i (D(E_i))_1 N(E_i)}{\sum_i (D(E_i))_2 N(E_i)}, \quad (5)$$

где $D(E_i)$ – значение поглощенной дозы в исследуемом объеме, вычисленное в результате моделирования методом Монте-Карло.

Спектральное распределение энергии рентгеновского излучения моделируется отдельно для каждого набора материалов анода, толщины и материалов первичного и вторичного фильтров. Подробное описание модели рентгеновского излучателя можно найти в работе [11]. Спецификация пучков рентгеновского излучения, смоделированных в настоящей работе, соответствует стандартам ISO 4037 и IEC 61267.

Для проведения компьютерного моделирования выбран программный код GEANT4 (версия 9.6), реализующий метод Монте-Карло. Программный комплекс GEANT4 для моделирования взаимодействия излучений с веществом, разрабатывался в ЦЕРН начиная с 1994 г. [12, 13]. Изначально предназначенный как средство моделирования отклика детекторов в физике высоких энергий, он, благодаря объектно-ориентированной архитектуре, превратился в мультидисциплинарный инструмент, который находит применение в задачах астрофизики, нейтронной и медицинской физики, а также в других направлениях. Этот код имеет открытые источники, написан на языке C++ и обеспечивает набор программных компонент для управления процессом моделирования: описание геометрии, материалов, частиц, физических процессов, источников первичных частиц и т.д.

При моделировании электромагнитных процессов имеется возможность использования как стандартных параметризаций сечений процессов³, так и расширенной библиотеки сечений [14], основанных на оцененных данных LLNL (EADL, EEDL, EPDL97), которые обеспечивают прослеживание транспорта низкоэнергетических фотонов до энергии 250 эВ. Пакет GEANT4 Low Energy Electromagnetic включает в себя

модели физических процессов для электронов и фотонов, заряженных адронов и ионов до энергий порядка 1 кэВ. Он характеризуется детальным описанием процесса взаимодействия частиц и атомной структуры вещества. Валидация GEANT4 для медицинских и электромагнитных приложений выполнена несколькими группами [15–21].

В данном программном коде используется концепция пробега частиц вместо их энергии для контроля образования вторичных частиц и трассирования первичных. Все частицы трассируются до нулевой кинетической энергии, исключая вторичные с пробегом меньше порогового значения, устанавливаемого пользователем (в настоящей работе 10 мкм). Для каждой энергии первичных фотонов было смоделировано 10^8 историй, что позволяет достичь статистической неопределенности не хуже 0,1 %.

В целях оптимизации вычислительных ресурсов используется следующий подход. Моделируется прохождение монохроматического фотонного излучения через флакон с площадью поверхности 25 см², геометрия и материалы которого соответствуют заявленному производителем (Nunc, Germany). Толщина слоя биологической ткани, расположенной в основании фантома, составляет 2 мм, что соответствует 5 мл культуральной среды. В различных численных экспериментах облучаемый слой, в котором определяется поглощенная доза, представляется водой, раствором Фрике или средой с элементным составом C₅H₄₀O₁₈N, моделирующим биологическую ткань. Для определения поглощенной дозы, которая измеряется в экспериментах ионизационными камерами, рассчитывается поглощенная доза в таком же объеме воздуха, но при пустом флаконе. Данный вариант соответствует измерениям с помощью открытой плоскопараллельной ионизационной камеры. Для определения поглощенной энергии на каждом шаге моделирования каждой частицы, проходящей через объем интереса, вычисляется выделившаяся энергия согласно функции GetTotalEnergyDeposit, значения которой накапливаются и выводятся после отработки всей программы.

ОБЭ того или иного вида излучения зависит от многих факторов, в частности от выбираемого типа эффекта и его уровня; культуры клеток; температурных условий и окружающей среды. Очень часто в качестве эффекта используется выживаемость клеток после облучения в той или иной дозе $S = N/N_0$, где N – число клеток выживших после облучения, N_0 – исходное число клеток. Согласно линейно-квадратичной модели, выживаемость зависит от поглощенной дозы следующим образом

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (6)$$

Здесь D – поглощенная доза, α и β – параметры модели, которые вычисляются по результатам экспериментов методом наименьших квадратов. Как правило, измерения проводятся в диапазоне доз до ~6 Гр. Для данного вида и энергии излучения существует целый диапазон значений ОБЭ, а максимальное ее значение

³Применимы при энергии фотонов более 1 кэВ.

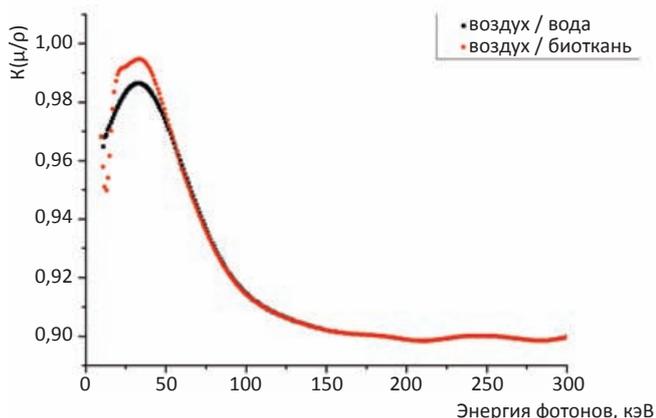


Рис. 1. Энергетическая зависимость отношения коэффициентов поглощения фотонного излучения

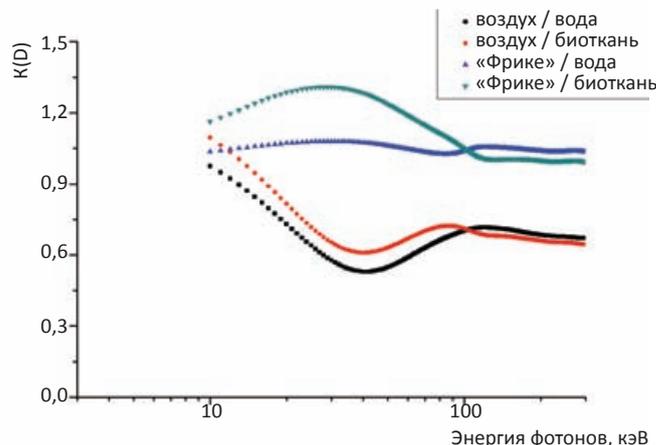


Рис. 2. Энергетическая зависимость отношения поглощенных доз

достигается при малых дозах. Поэтому одним из основных параметров является величина ОБЭ в пределе таких доз [22], т.е. в рамках данной модели величина отношений коэффициентов α .

Если при определении поглощенной дозы исследуемого излучения допущена погрешность, и использованная при вычислениях доза отличается от «истинного»⁴ ее значения в n раз, то и рассчитанный коэффициент ОБЭ будет отличаться также в n раз. Пусть истинное значение дозы в исследуемом образце есть D_2 , а измеренное в веществе дозиметра – D_1 . Согласно формулам (1–2) за поглощенную дозу в образце принимается значение

$$\left(-\right) \quad K\left(\frac{-}{\rho}\right) \quad (7)$$

В результате компьютерного моделирования найден коэффициент конверсии $K(D)_1^2$ такой, что поглощенная доза в образце дается выражением

$$\tilde{D} \quad K(D)_1^2 \quad (8)$$

Отношение «истинной» дозы D_2 (рассчитанной через коэффициент, полученный в результате компьютерного моделирования) к поглощенной дозе, рассчитанной в предположении правильности выражения (1), будет отличаться в n раз:

$$\frac{\tilde{D}_2}{D_2} \quad \frac{K(D)_1^2}{K\left(\frac{\mu}{\rho}\right)} \quad (9)$$

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены отношения массовых коэффициентов преобразования энергии фотонного излучения в воздухе к коэффициентам преобразования в воде и биологической ткани усредненного элементного состава, рассчитанные по формуле (4). Данные для коэффициентов поглощения при энергии фотонов менее 10 кэВ доступны не для всех элементов, отличаются большой неопределенностью и малой степенью

детализации по энергиям. В связи с этими обстоятельствами в дальнейшем рассматриваются только такие спектры рентгеновского излучения, для которых доля фотонов с энергией менее 10 кэВ пренебрежимо мала.

Как видно из рис. 1, при энергии более 60 кэВ отношения для воды и биологической ткани практически не отличаются между собой. При более низких энергиях, примерно до 20 кэВ, отношение коэффициентов воздуха и воды немного меньше, чем воздуха и биологической ткани. При дальнейшем уменьшении энергии фотонов ситуация меняется. Максимальное различие составляет ~1 %, чем обычно и обосновывается равенство поглощенных доз в ионизационной камере и образце.

Отношения поглощенных доз, т.е. коэффициенты $K(D)_1^2$ для воздуха, биологической ткани и дозиметра Фрике, в различных комбинациях показаны на рис. 2. Характер изменения этого коэффициента существенным образом отличается от $K\left(\frac{\mu}{\rho}\right)$. Таким образом, вычисление поглощенной дозы с помощью коэффициентов конверсии $K\left(\frac{\mu}{\rho}\right)$ может приводить к существенной ошибке. В частности, при энергии фотонов 60 кэВ для рассматриваемой геометрии неопределенность расчетов дозы по формулам (1–2) составляет около 50 %. Для монохроматического излучения величина неопределенности определяется спектральным составом излучения, поскольку в области энергий 10–100 кэВ кривые сильно изменяются. Результаты расчетов для некоторых пучков рентгеновского излучения в плоской геометрии представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, коэффициенты конверсии, рассчитанные по формуле (4), отличаются от единицы не более чем на 10 %, а для большинства пучков – в пределах 3–5 %. Поскольку выбраны пучки, в которых доля фотонов с энергией менее 10 кэВ пренебрежимо мала, то отношение $\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_1$ примерно равно единице. Статистическая неопределенность расчетов, связанная с количеством фотонов в моделируемых пучках, не превышает 3 %. Отношение доз существенно отличается от 1, кроме того, $K(D)_w^a$ и $K(D)_w^b$ не равны между собой, они отличаются на 15–20 %. Коэффициент

⁴ Поскольку точность моделирования заведомо выше точности аналитических расчетов по приближенным формулам (1–2), то результаты моделирования можно считать истинными значениями.

Таблица 1

Отношение поглощенных доз и массовых коэффициентов передачи энергии для пучков рентгеновского излучения различного качества (*a* – воздух, *b* – биоткань, *F* – раствор Фрике, *w* – вода)

Качество пучка	$K(-)$	$K(-)$	$K(-)$	$K(D)$	$K(D)$	$K(D)$	$K(D)$
H-300	0,95	0,95	1,00	0,60	0,68	1,06	1,19
W-300	0,98	0,98	1,00	0,59	0,66	1,06	1,19
T-280	0,91	0,91	1,00	0,70	0,68	1,04	1,01
H-250	0,92	0,92	1,00	0,68	0,68	1,04	1,04
F-250	0,97	0,97	1,00	0,61	0,69	1,06	1,19
W-250	0,97	0,97	1,00	0,61	0,60	1,06	1,18
H-200	0,97	0,97	1,00	0,60	0,68	1,06	1,19
W-200	0,94	0,94	1,00	0,65	0,73	1,06	1,19
T-200	0,93	0,93	1,00	0,67	0,67	1,04	1,04
F-180	0,93	0,93	1,00	0,66	0,68	1,04	1,07
RQT 10	0,95	0,95	1,00	0,64	0,68	1,04	1,11
RQR 10	0,97	0,97	1,00	0,59	0,65	1,05	1,16
W-150	0,92	0,92	1,00	0,69	0,67	1,04	1,02
N-150	0,91	0,91	1,00	0,69	0,66	1,04	1,01
C-150	0,93	0,93	1,00	0,66	0,67	1,04	1,06
T-140	0,95	0,95	1,00	0,63	0,66	1,04	1,10
F-135	0,96	0,96	1,00	0,61	0,67	1,05	1,14
RQT 9	0,95	0,95	1,00	0,63	0,67	1,04	1,11
RQR 9	0,98	0,98	1,00	0,56	0,63	1,06	1,19
T 120	0,98	0,98	1,00	0,56	0,63	1,06	1,21
W-110	0,91	0,91	1,00	0,68	0,67	1,03	1,02
F-100	0,98	0,98	1,00	0,54	0,62	1,06	1,22
RQT 8	0,96	0,96	1,00	0,61	0,65	1,05	1,12
RQR 8	0,98	0,98	1,00	0,55	0,63	1,06	1,20
H-100	0,97	0,97	1,00	0,58	0,65	1,05	1,16
T-100	0,97	0,97	1,00	0,58	0,63	1,05	1,15
RQR 7	0,99	0,99	1,00	0,52	0,61	1,07	1,26
RQR 6	0,99	0,99	1,00	0,51	0,60	1,07	1,27
W-80	0,97	0,97	1,00	0,57	0,65	1,05	1,21
N-80	0,95	0,95	1,00	0,62	0,69	1,04	1,16
RQR 5	0,99	0,99	1,00	0,50	0,60	1,07	1,29
T 70	0,99	0,99	1,00	0,50	0,59	1,07	1,28
RQR 4	0,99	0,99	1,00	0,49	0,59	1,08	1,30
T 50	0,99	0,99	1,00	0,52	0,63	1,08	1,30
WSH 50	0,98	0,98	1,00	0,55	0,66	1,07	1,29
WSV 50	0,98	0,98	1,00	0,54	0,65	1,07	1,29
MAV 50	0,98	0,98	1,00	0,53	0,64	1,07	1,29
RAV 50	0,98	0,98	1,00	0,52	0,63	1,08	1,30
RPH 50	0,99	0,99	1,00	0,51	0,61	1,08	1,30
RPV 50	0,97	0,97	1,00	0,57	0,69	1,07	1,28
WAH 50	0,99	0,99	1,00	0,49	0,59	1,08	1,30
WAV 50	0,97	0,97	1,00	0,55	0,66	1,07	1,29
WPH 50	0,99	0,99	1,00	0,50	0,61	1,08	1,30
WPV 50	0,98	0,98	1,00	0,55	0,66	1,07	1,29
WRH 50	0,99	0,99	1,00	0,50	0,60	1,08	1,29
WRV 50	0,97	0,97	1,00	0,57	0,69	1,07	1,28
WMH 50	0,99	0,99	1,00	0,50	0,61	1,08	1,29
WMV 50	0,98	0,98	1,00	0,57	0,68	1,07	1,28
MRH 50	0,99	0,99	1,00	0,51	0,61	1,08	1,30
MRV 50	0,97	0,97	1,00	0,57	0,69	1,07	1,28
RQR 3	0,99	0,99	1,00	0,49	0,59	1,08	1,30

$K(D)_w^F$ отличается от 1 не более чем на 10 %, а для большинства пучков отклонение составляет около 5 %. Значение коэффициента конверсии показаний дозиметра Фрике в поглощенную биологической ткань дозу в большинстве случаев отличается от единицы на 10–30 %.

Из анализа результатов, представленных в табл. 1, ясно, что коэффициенты конверсии, рассчитанные по формуле (4), могут приводить к ошибкам в определении дозы порядка 40–60 %. Такие большие погрешности связаны с некорректным использованием формул (1–2), поскольку в реальной геометрии с облучением клеток не выполняются условия электронного равновесия. Мы полагаем, что разброс значений ОБЭ по данным различных авторов может определяться как различиями в условиях проведения экспериментов, так и неточностью определения поглощенной дозы. Для корректного использования соотношений (1–2) необходимо размещать облучаемые культуры в специальных фантомах.

Заключение

Выполнено компьютерное моделирование радиобиологических экспериментов по определению ОБЭ рентгеновского излучения. Геометрия экспериментов соответствует условиям использования стандартных флаконов, размещенных в боковых держателях. Показано, что отношение поглощенных доз и кермы в слоях биологической ткани и воздуха не совпадает между собой с расхождением до 60 % для пучков различного качества. В зависимости от качества пучка истинная поглощенная доза может отличаться от рассчитанной в предположении равенства кермы и дозы на 50 %. Соответственно, такой же порядок имеет неопределенность оценки ОБЭ в данных экспериментах. Результаты представлены для пучков рентгеновского излучения с пренебрежимо малой долей фотонов, обладающих энергией менее 10 кэВ. Для пучков другого качества неопределенность может значительно увеличиться.

Для корректной оценки ОБЭ необходимо выработать единый стандарт проведения радиобиологических экспериментов. Данный стандарт должен регламентировать как геометрию проведения экспериментов, так и проведение дозиметрических измерений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Underbink A.G., Kellerer A.M., Mills R.E., Sparrow A.H. Comparison of X-ray and Gamma-Ray Dose Response Curves for Pink Somatic Mutations in Tradescantia Clone 02 // *Rad. And Environm. Biophys.* 1976. Vol. 13. P. 295–303.
- Guerrero-Carbajal C., Edwards A.A., Lloyd D.C. Induction of chromosome aberration in human lymphocytes and its dependent on x ray energy // *Radiat. Protect. Dosimetry.* 2003. Vol. 106. № 2. P. 131–135.
- Hoshi M., Antoku S., Nakamura N. et al. Soft X-ray dosimetry and RBE for survival of Chinese hamster V79 Cells // *Int. J. Radiat. Biol.* 1988. Vol. 54. № 4. P. 577–591.
- Virsik R.P., Harder D., Hansmann I. The RBE of 30 kV X-rays for the induction of dicentric chromosomes in human lymphocytes // *Rad. Environm. Biophys.* 1977. Vol. 14. P. 109–212.

- Spadinger I., Palcic B. The relative biological effectiveness of ^{60}Co γ -rays, 250 kVp X-rays, and 11 MeV electrons at low doses // *Int. J. Radiat. Biol.* 1992. Vol. 61. № 3. P. 345–353.
- Goggelmann W., Jacobsen C., Panzer W. et al. Re-evaluation of the RBE of 29 kV x-rays (mammography x-rays) relative to 220 kV x-rays using neoplastic transformation of human CGL1-hybris cells // *Radiat. Environm. Biophys.* 2003. Vol. 42. P. 175–182.
- Panteleeva A., Stonina D., Brankovic R. et al. Clonogenic survival of human keratinocytes and rodent fibroblasts after irradiation with 25 kV x-rays // *Radiat. Environ. Biophys.* 2003. Vol. 42. P. 95–100.
- Slonina D., Spekl K., Panteleeva A. et al. Induction of micronuclei in human fibroblasts and keratinocytes by 25 kV x-rays // *Radiat. Environ. Biophys.* 2003,42. P. 55–66.
- Buermann L., Krumrey M., Haney M., Schmid E. Is there reliable experimental evidence for different dicentric yields in human lymphocytes produced by mammography X-rays free-in-air and within a phantom? // *Radiat. Environ. Biophys.* 2005. Vol. 44. P. 17–22.
- Frankenberg-Schwager M., Garg I., Frankenberg D. et al. Mutagenicity of low-filtered 30 kVp X-rays, mammography X-rays and conventional X-rays in cultured mammalian cells // *Int. J. Radiat. Biol.* 2002. Vol. 72. № 9. P. 781–789.
- Белоусов А.В., Близнюк У.А., Борщоговская П.Ю., Осипов А.С. Биологическая эффективность рентгеновского излучения // *Вестник Московского университета. Серия 3. Физика. Астрономия.* 2014. № 2. С. 55–59.
- The RD44 Collaboration // *CERN/LHCC 98-44, LCB Status Report*, 30 November 1998.
- Pia M.G. The GEANT4 object oriented simulation toolkit // *Proc. of the EPS-HEP99 Conference*, 1999.
- Apostolakis J., Giani S., Maire M. et al. GEANT4 low energy electromagnetic models for electrons and photons // *CERN-OPEN-99-034 (1999), IFN/AE-99/18.*
- Larsson S., Svensson R., Gudowska I. et al. Radiation transport calculation for 50 MV photon therapy beam using the Monte Carlo code GEANT4 // *Radiat. Protect. Dosimetry.* 2005. Vol. 115. № 1–4. P. 503–507.
- Poon E., Veerhagen F. Accuracy of the photon and electron physics in GEANT4 for radiotherapy applications // *Med. Phys.* 2005. Vol. 32. P. 1696–1711.
- Faddegon B.A., Asai M., Perl J. et al. Benchmarking of Monte Carlo simulation of bremsstrahlung from thick targets at radiotherapy energies // *Med. Phys.* 2008. Vol. 35. P. 4308–4317.
- Faddegon B.A., Perl J., Asai M. Monte Carlo simulation of large electron fields // *Phys. Med. Biol.* 2008. Vol. 53. P. 1497–1510.
- Faddegon B.A., Kawrakov I., Kubishin Y et al. The accuracy of EGSnrc, GEANT4 and PENELOPE Monte Carlo systems for the simulation of electron scatter in external beam radiotherapy // *Phys. Med. Biol.* 2009. Vol. 54. № 20. P. 6151–6163.
- Cirrone G.A.P., Cuttone G., Di Rosa F. et al. Validation of the GEANT4 electromagnetic photon cross-section for elements and compounds // *Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res. Section A.* 2010. Vol. 618. P. 315–322.
- Lechner A., Ivanchenko V.N., Knobloch J. Validation of recent GEANT4 physics models for application in carbon ion therapy // *Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res. Section B.* 2010. Vol. 268. P. 2343–2354.
- Труды МКРЗ. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиационной защите. Москва. 2009. ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России.

Для цитирования: Белоусов А.В., Крусанов Г.А., Черняев А.П. Оценка неопределенности ОБЭ рентгеновского излучения, связанной с определением поглощенной дозы в радиобиологических экспериментах // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 2. С. 62–69.

DOI: 10.12737/article_5ac6238f8d7653.20448458

Estimation of the X-rays RBE Uncertainty Related to Determination of Absorbed Dose in Radiobiological Experiments

A.V. Belousov, G.A. Krusanov, A.P. Chernyaev

M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: BelousovAV@physics.msu.ru

A.V. Belousov – Assistant Professor, PhD Phys.; G.A. Krusanov – Graduate Student;

A.P. Chernyaev – Head of Dep., Dr. Sc. Phys., Prof.

Abstract

Purpose: Determining the absorbed dose produced by photons, it is often assumed that it is equal to the radiation kerma. This assumption is valid only in the presence of an electronic equilibrium, which in turn is never ensured in practice. It leads to some uncertainty in determining the absorbed dose in the irradiated sample during radiobiological experiments. Therefore, it is necessary to estimate the uncertainty in determining the relative biological effectiveness of X-rays associated with uncertainty in the determination of the absorbed dose.

Material and methods: The monochromatic X-ray photon emission is simulated through a standard 25 cm² plastic flask containing 5 ml of the model culture medium (biological tissue with elemental composition C₅H₄₀O₁₈N). The calculation of the absorbed dose in a culture medium is carried out in two ways: 1) the standard method, according to which the ratio of the absorbed dose in the medium and the ionization chamber is equal to the ratio of kerma in the medium and air; 2) determination of the absorbed dose in the medium and in the sensitive volume of the ionization chamber by computer simulation and calculating the ratio of these doses. For each primary photon energies, 10⁸ histories are modeled, which makes it possible to achieve a statistical uncertainty not worse than 0.1 %. The energy step was 1 keV. The spectral distribution of X-ray energy is modeled separately for each set of anode materials, thickness and materials of the primary and secondary filters. The specification of the X-ray beams modeled in this work corresponds to the standards ISO 4037 and IEC 61267. Within the linear-quadratic model, the uncertainty of determining the RBE_{max} values is directly proportional to the uncertainty in the determination of the dose absorbed by the sample under study.

Results: At energy of more than 60 keV, the ratios for water and biological tissue practically do not differ. At lower energies, up to about 20 keV, the ratio of the coefficients of air and water is slightly less than that of air and biological tissue. The maximum difference is ~ 1 % than usual and the equality of absorbed doses in the ionization chamber and sample is justified. At photon energy of 60 keV for the geometry in question, the uncertainty in determining the dose is about 50 %. For non-monochromatic radiation, the magnitude of the uncertainty is determined by the spectral composition of the radiation, since the curves vary greatly in the energy range 10–100 keV. It is shown that, depending on the spectral composition of X-ray radiation, uncertainty in the determination of the absorbed dose can reach 40–60 %. Such large uncertainty is due to the lack of electronic equilibrium in the radiation geometry used in practice. The spread of RBE values determined from the data of radiobiological experiments carried out by different authors can be determined both by differences in the experimental conditions and by uncertainty in the determination of the absorbed dose. Using Fricke dosimeters instead of ionization chambers in the same geometry allows you to reduce the uncertainty approximately 2 times, up to 10–30 %.

Conclusion: The computer simulation of radiobiological experiments to determine the relative biological effectiveness of X-ray radiation is performed. The geometry of the experiments corresponds to the conditions for the use of standard flasks placed in the side holders. It is shown that the ratio of absorbed doses and kerma in the layers of biological tissue and air differ among themselves with an uncertainty up to 60 %. Depending on the quality of the beam, the true absorbed dose may differ from the one calculated on the assumption of kerma and dose equivalence by 50 %. Uncertainty in determining the RBE in these experiments is of the same order. The results are presented for X-ray beams with negligible fraction of photons with energies less than 10 keV. For beams of a different quality, the uncertainty in determination can significantly increase. For the correct evaluation of RBE, it is necessary to develop a uniform standard for carrying out radiobiological experiments. This standard should regulate both the geometry of the experiments and the conduct of dosimetric measurements.

Key words: *relative biological effectiveness, X-rays, absorbed dose, computer simulation, radiobiological experiments*

REFERENCES

1. Underbink AG, Kellerer AM, Mills RE, Sparrow AH. Comparison of X-ray and Gamma-Ray Dose Response Curves for Pink Somatic Mutations in Tradescantia Clone 02. *Rad. And Environm. Biophys.* 1976;13:295-303.
2. Guerrero-Carbajal C, Edwards AA, Lloyd DC. Induction of chromosome aberration in human lymphocytes and its dependent on x ray energy. *Radiat. Protect. Dosimetry.* 2003;106(2):131-135.
3. Hoshi M, Antoku S, Nakamura N. et al. Soft X-ray dosimetry and RBE for survival of Chinese hamster V79 Cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 1988;54(4):577-591.
4. Virsik RP, Harder D, Hansmann I. The RBE of 30 kV X-rays for the induction of dicentric chromosomes in human lymphocytes. *Rad. and. Environm. Biophys.* 1977;14:109-212.
5. Spadinger I, Palcic B. The relative biological effectiveness of ⁶⁰Co γ-rays, 250 kVp X- rays, and 11 MeV electrons at low doses. *Int. J. Radiat. Biol.* 1992;61(3):345-353.
6. Goggelmann W, Jacobsen C, Panzer W, et al. Re-evaluation of the RBE of 29 kV x-rays (mammography x-rays) relative to 220 kV x-rays using neoplastic transformation of human CGL1-hybris cells. *Radiat. Environm. Biophys.* 2003;42:175-182.
7. Panteleeva A, Stonina D, Brankovic R, et al. Clonogenic survival of human keratinocytes and rodent fibroblasts after irradiation with 25 kV x-rays. *Radiat. Environ. Biophys.* 2003; 42:95-100.
8. Slonina D, Spekl K, Panteleeva A, et al. Induction of micronuclei in human fibroblasts and keratinocytes by 25 kV x-rays. *Radiat. Environ. Biophys.* 2003; 4:55-61.
9. Buermann L, Krumrey M, Haney M, Schmid E. Is there reliable experimental evidence different dicentric yields in human lymphocytes produced by mammography X-rays free-in-air and within a phantom. *Radiat. Environ. Biophys.* 2005;44:17-22.

10. Frankenberg-Schwager M, Garg I, Frankenberg D, et al. Mutagenicity of low-filtered 30 kVp X-rays, mammography X-rays and conventional X-rays in cultured mammalian cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 2002; 72(9):781-789.
 11. Belousov AV, Blizniyuk UA, Borshegovskaya PYu, Osipov AS. The Biological Effectiveness of X-Ray Radiation. *Moscow University Physics Bulletin.* 2014;(2):157-161. (In Russ.).
 12. The RD44 Collaboration. CERN/LHCC 98-44, LCB Status Report, 30 November 1998.
 13. Pia M.G. The GEANT4 object oriented simulation toolkit. Proc. of the EPS-HEP99 Conference, Tampere, 1999.
 14. Apostolakis J, Giani S, Maire M, et al. GEANT4 low energy electromagnetic models for electrons and photons. CERN-OPEN-99-034,1999, IFN/AE-99/18, 1999.
 15. Larsson S, Svensson R, Gudowska I, et al. Radiation transport calculation for 50 MV photon therapy beam using the Monte Carlo code GEANT4. *Radiat. Protect. Dosimetry.* 2005;115 (1-4):503-507.
 16. Poon E, Veerhagen F. Accuracy of the photon and electron physics in GEANT4 for radiotherapy applications. *Med. Phys.* 2005;32:1696-1711.
 17. Faddegon BA, Asai M, Perl J, et al. Benchmarking of Monte Carlo simulation of bremsstrahlung from thick targets at radiotherapy energies. *Med. Phys.* 2008;35:4308-4317.
 18. Faddegon BA, Perl J, Asai M. Monte Carlo simulation of large electron fields. *Phys. Med. Biol.* 2008;53:1497-1510.
 19. Faddegon BA, Kawrakov I, Kubishin Y, et al. The accuracy of EGSnrc, GEANT4 and PENELOPE Monte Carlo systems for the simulation of electron scatter in external beam radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2009;54(20):6151-6163.
 20. Cirrone GAP, Cuttone G, Di Rosa F, et al. Validation of the GEANT4 electromagnetic photon cross-section for elements and compounds. *Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res. Section A.* 2010;618:315-322.
 21. Lechner A, Ivanchenko VN, Knobloch J. Validation of recent GEANT4 physics models for application in carbon ion therapy. *Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res. Section B.* 2010;268: 2343-2354.
 22. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 37 (2-4).
- For citation:** Belousov AV, Krusanov GA, Chernyaev AP. Estimation of the X-rays RBE Uncertainty Related to Determination of Absorbed Dose in Radiobiological Experiments. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(2):62-69. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5ac6238f8d7653.20448458

Н.К. Шандала, С.М. Киселёв, А.С. Самойлов

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ «ЛУЧШИЕ ЗАРУБЕЖНЫЕ ПРАКТИКИ ВЫВОДА ИЗ ЭКСПЛУАТАЦИИ ЯДЕРНЫХ УСТАНОВОК И РЕАБИЛИТАЦИИ ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ», ТОМ 1 И 2. ПОД РЕДАКЦИЕЙ И.И. ЛИНГЕ И А.А. АБРАМОВА

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: shandala-fmbc@bk.ru
Н.К. Шандала – д.м.н., С.М. Киселев – к.м.н., А.С. Самойлов – д.м.н.

Поступила 19.12.2017. Принята к публикации: 21.01.2018.

Ядерное наследие, возникшее в разных странах в период становления и развития атомной отрасли, хотя и характеризуется широким разнообразием, имеет одну объединяющую черту: оно не отвечает современным требованиям радиационной безопасности и представляет потенциальную угрозу для окружающей среды и здоровья населения нынешнего и будущего поколений.

Ядерное наследие Российской Федерации включает широкий перечень загрязненных радионуклидами объектов и территорий, системное обращение с которыми начало осуществляться с 2000 г. в рамках ряда федеральных целевых программ (ФЦП). При этом в основу формирования программных мероприятий по реабилитации территорий и вывода из эксплуатации загрязненных объектов был положен дифференцированный подход, основанный на учете степени угроз социально-экономическому развитию страны [1, 2]. В частности, при выполнении ФЦП «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности» активно реализуются проекты по выводу из эксплуатации радиационно-опасных объектов, обращению с радиоактивными отходами и отработанным ядерным топливом.

В этом плане издание монографии «Лучшие зарубежные практики вывода из эксплуатации ядерных установок и реабилитации загрязненных территорий» отвечает запросам специалистов в области безопасного решения проблем ядерного наследия, что определяет ее актуальность.

Детальный материал по изучению опыта ряда зарубежных стран (США, Великобритании, Франции и Канады) по ликвидации ядерного наследия, изложенный авторами в опубликованной монографии, представляет несомненный интерес для специалистов различных областей знаний. Так, собранная информация по «технологии формирования» площадок наследия может быть использована специалистами, занимающимися вопросами истории создания ядерного оружия. Сведения о характере загрязнения объектов окружающей среды в результате прошлой деятельности в определенной степени ориентируют специалистов в области экологии при определении приоритетов при планировании радиозащитных мероприятий. В этом плане важно отметить, что материалы монографии подтверждают тот факт, что перечень объектов окружающей среды, подвергшихся загрязнению веществами радиационного и нерадиационного характера

в ходе прошлой деятельности, примерно одинаков как для зарубежных стран, так и для России. Это обстоятельство указывает на несостоятельность взглядов отдельных отечественных авторов о неадекватности защитных мер при создании ядерных технологий только в России. В свое время эти меры действительно были неадекватны как в России, так и за рубежом, что связано, в первую очередь, с отсутствием необходимых знаний в тот период.

Особый интерес данная монография представляет для эксплуатирующих организаций (операторов), специализирующихся в области обращения с ядерным наследием. На основании анализа зарубежных практик вывода из эксплуатации ядерных установок и реабилитации загрязненных территорий просматривается определенный алгоритм выполнения оператором этих работ, характеризуемый последовательным выполнением ряда обязательных этапов.

Вначале осуществлялась характеристика площадок наследия, в ходе которой оценивалось накопление радиоактивных и нерадиоактивных отходов, а также масштабы загрязнения почв, поверхностных и грунтовых вод вследствие утечек и аварийных сбросов. Сложность этого этапа заключалась в том, что для многих площадок отсутствовали соответствующие архивные записи. Учитывая это обстоятельство, за рубежом при ликвидации наследия предусмотрено обязательное ведение записей, что должно быть также использовано в отечественной практике оператором при выполнении подобных работ. На основе информации о площадках наследия формировался конкретный перечень объектов, подлежащих реабилитации, который для разных стран различался в зависимости от особенностей ядерного наследия. При этом приоритетность включения площадок, на которых должны осуществляться мероприятия по выводу из эксплуатации ядерных установок и реабилитации загрязненных территорий, определялась на основе их ранжирования в зависимости от соответствующего уровня опасности.

Затем разрабатывалась поэтапная программа восстановительных работ на площадке, которая согласовывалась с регулятором. При этом для каждого этапа реабилитации определялись критерии (индикаторы), а также конкретные сроки выполнения этапа и работ в целом. Далее осуществлялся непосредственно процесс реализации принятой программы восстановительных работ, завершение которых соответствовало

«конечной точке» реабилитации, когда состояние площадки наследия соответствовало установленным программой критериям (индикаторам). По достижению «конечной точки» реабилитации оператором разрабатываются предложения по мониторингу и надзору на этих площадках после восстановительных работ, об освобождении их от регулирующего надзора, а также о рекомендациях и порядке использования для определенных видов хозяйственной деятельности реабилитированных загрязненных площадок наследия. Данная последовательность вывода из эксплуатации ядерных установок и реабилитации загрязненных территорий наглядно продемонстрирована авторами на примере опыта реабилитации площадок наследия в США (например, Маунд Сайд, Роки-Флэтс).

Важно отметить, что непосредственное проведение мероприятий осуществлялось, в основном, в рамках государственных программ, объемы финансирования которых (включая отдельные этапы) определялись до начала восстановительных работ.

Анализируя в целом зарубежные практики вывода из эксплуатации ядерных установок и реабилитации загрязненных территорий, авторы монографии констатируют важность роли оператора как единого центра, что позволяет при обращении с ядерным наследием осуществить возможность согласования лучших финансовых условий и централизованного контроля в соответствии с едиными стандартами.

Рассматривая с позиций регулятора представленную в монографии информацию, следует отметить, что она вызывает несомненный интерес для специалистов ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России, осуществляющего функции поддерживающей организации ФМБА России в сфере санитарно-эпидемиологического надзора за выполнением работ в области ядерного наследия [3].

Сведения об эволюции деятельности зарубежных регулирующих органов при ликвидации объектов наследия могут служить хорошим ориентиром для последовательного совершенствования в данном направлении деятельности отечественных надзорных органов. В этом плане значительный интерес представляет информация о формировании в США природоохранного законодательства, а также о деятельности Агентства по охране окружающей среды, обеспечивающей на федеральном уровне проведение согласованной политики и координацию работ по очистке загрязненных территорий и восстановлению качества окружающей среды.

Актуальными для отечественных регуляторов являются сведения, касающиеся реализации принятого в США закона о действиях в отношении окружающей среды, компенсации и ответственности или закона о суперфонде, направленного непосредственно на решение проблем загрязнения окружающей среды, возникших в ходе прошлой деятельности. В рамках этого закона определены процедуры ранжирования опасно-

сти, внесения загрязненных площадок в национальный список приоритетных объектов и формирования национального плана действий по очистке площадок.

Определенный интерес представляют сведения, касающиеся взаимодействия регулятора и оператора при организации работ по выводу из эксплуатации ядерных энергетических установок. По нашему мнению, требует тщательного рассмотрения опыт, накопленный в Великобритании, по механизму взаимодействия оператора и регулятора при поиске оптимального решения проблем с выводом из эксплуатации и реабилитации радиационно-опасного объекта (РОО) на предприятии Селлафилд. Исторически сложилось так, что вначале организации работали отдельно, выполняя работы в соответствии с регламентом их деятельности и неся ответственность в определенной области согласно их полномочиям. Формирование Группы G6, которое было обусловлено сложностью планируемых проектов, ознаменовало новый подход к решению проблем с выводом из эксплуатации объектов предприятия Селлафилд. Формат Группы G6 предполагает взаимодействие представителей руководства РОО, департамента энергетики и изменения климата, агентства по выводу из эксплуатации, отвечающего за разработку стратегии вывода из эксплуатации и регулирующих органов (управление по ядерному регулированию, агентства по охране окружающей среды Великобритании, агентства по общественному здравоохранению) [4]. Он основан на понимании единой цели, ориентированной на обеспечение безопасности и снижение рисков планируемой деятельности. Необходимо учесть опыт межведомственного взаимодействия регулирующих органов Великобритании между собой, с одной стороны, и оператором РОО, с другой, для поиска эффективных решений проблем реабилитации ядерного наследия и вывода из эксплуатации РОО.

Востребованность данной монографии определяется еще и тем, что позволяет сравнить опыт деятельности специалистов ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с приведенным зарубежным опытом, касающимся вопросов регулирующей деятельности при выводе из эксплуатации ядерных установок и реабилитации загрязненных территорий [5]. В этом плане можно констатировать, что проводимые специалистами ФМБЦ им. А.И. Бурназяна работы на объектах СЗЦ «СевРАО» и ДВЦ «ДальРАО» по научно-методическому сопровождению деятельности практических учреждений госсанэпиднадзора ФМБА России при обращении с отработанным ядерным топливом и радиоактивными отходами и реабилитации загрязненных территорий соответствуют лучшим зарубежным практикам [6, 7]. Этот опыт был использован при создании технического документа МАГАТЭ, разработанного в рамках деятельности Международного форума МАГАТЭ по регулиющему надзору за площадками ядерного наследия [8].

В заключение необходимо отметить, что авторами монографии проделана огромная работа по изучению лучших зарубежных практик вывода из эксплуатации ядерных установок и реабилитации загрязненных территорий. Приведенная в монографии информация должна быть использована как эксплуатирующими, так и регулирующими организациями при выполнении Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2025 года».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральная целевая программа «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2008 год и на период до 2015 года».
2. Федеральная целевая программа «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2025 года».
3. Шандала Н.К., Киселев С.М., Титов А.В., Коренков И.П. Радиационно-гигиенический мониторинг на объектах ядерного и уранового наследия // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96. № 9. С. 813–818.

4. Sellafeld 2015. Issue 2. P. 35.
5. Шандала Н.К., Киселев С.М., Титов А.В. и соавт. Совершенствование регулирующей инфраструктуры при надзоре за объектами ядерного наследия. Под ред. В.В. Уйбы и А.С. Самойлова. – М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2016. 50 с.
6. Sneve M.K., Shandala N., Kiselev S.M. et al. Radiation safety during remediation of the SevRAO facilities: 10 years of regulatory experience // J. Radiol. Protection. 2015. Vol. 35. № 3. P. 571–596.
7. Sneve M.K., Kiselev S.M., Shandala N.K. Radio-ecological characterization and radiological assessment in support of regulatory supervision of legacy sites in northwest Russia // J. Environ. Radioactivity. 2014. Vol. 131. P. 110–118.
8. Шандала Н.К. Киселев С.М., Титов А.В. Обзор деятельности международного форума МАГАТЭ по регулируемому надзору на площадках наследия // АНРИ. 2016. № 1 (84) С. 60–64.

Для цитирования: Шандала Н.К., Киселев С.М., Самойлов А.С. Рецензия на монографию «Лучшие зарубежные практики вывода из эксплуатации ядерных установок и реабилитации загрязненных территорий». Том 1 и 2. Под редакцией И.И. Линге и А.А. Абрамова // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. С. 70–72.

DOI: 10.12737/article_5ac624a4915985.93377278

DOI: 10.12737/article_5ac624a4915985.93377278

Review of the Monograph «Best Foreign Practices of Decommissioning of Nuclear Facilities and Rehabilitation of Contaminated Areas», Volume 1 and 2. Edited by I.I. Linge and A.A. Abramov

N.K. Shandala, S.M. Kiselev, A.S. Samoylov

A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: shandala-fmbc@bk.ru

N.K. Shandala – Dr. Sc. Med.; S.M. Kiselev – PhD Med.; A.S. Samoylov – Dr. Sc. Med.

REFERENCES

1. The Federal Target Program «Ensuring nuclear and radiation safety for 2008 and for the period till 2015».
2. The Federal Target Program «Ensuring nuclear and radiation safety for 2016-2020 and for the period till 2025».
3. Shandala NK, Kiselev SM, Titov AV, Korenkov IP. Radiation-hygienic monitoring in the nuclear and uranium legacy. Hygiene and sanitation. 2017;96(9):813-818.
4. Sellafeld 2015. Issue 2. P. 35.
5. Shandala NK, Kiselev SM, Titov AV, et al. Improvement of regulatory infrastructure in the supervision of nuclear legacy facilities. Edited by V. V. Uiba and A. S. Samoylov. – М.: SRC-FMBC, 2016. 50 p.
6. Sneve MK, Shandala NK, Kiselev SM, et al. Radiation safety during remediation of the SevRAO facilities: 10 years of regulatory experience. J. Radiol. Protection. 2015;35(3):571-596.

7. Sneve M.K., Kiselev M.F., Shandala N.K. Radio-ecological characterization and radiological assessment in support of regulatory supervision of legacy sites in Northwest Russia. J. Environ. Radioactivity. 2014;131:110-118.
8. Shandala NK, Kiselev SM, Titov AV. An overview of the activities of the international forum IAEA regulatory supervision on the grounds of heritage. ASEP. 2016;(1-84):60-64.

For citation: Shandala NK, Kiselev SM, Samoylov AS. Review of the monograph «Best foreign practices of decommissioning of nuclear facilities and rehabilitation of contaminated areas», volume 1 and 2. Edited by I. I. Linge and A. A. Abramov. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(2):70–72. (In Russ.).

DOI: 10.12737/article_5ac624a4915985.93377278

И.Б. Ушаков**РЕЦЕНЗИЯ НА УЧЕБНИК «РАДИАЦИОННАЯ ГИГИЕНА» (ИЗДАНИЕ 5-Е ДОПОЛНЕННОЕ И ПЕРЕРАБОТАННОЕ). АВТОРЫ: Л.А. ИЛЬИН, И.П. КОРЕНКОВ, Б.Я. НАРКЕВИЧ**Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
E-mail: iushakov@fmbcfmba.ru

И.Б. Ушаков – г.н.с., д.м.н., академик РАН, проф., заслуженный врач РФ

Поступила 28.11.2017. Принята к публикации: 12.02.2018

Прежде всего, обращает на себя внимание уникально большое число переизданий данного учебника. Это говорит о его высокой востребованности как для студентов, так и для специалистов в области обеспечения радиационной безопасности во всех известных сферах применения источников ионизирующих излучений.

Следует отметить, что если сравнивать материал 5-го издания учебника с предыдущими его изданиями, то можно видеть, что он представляет собой не только кардинальную переработку прежнего содержания по всем традиционным аспектам радиационной гигиены, но и позволяет получить читателю принципиально новые сведения и рекомендации по обеспечению радиационной защиты в наиболее важных направлениях практического использования радиационных источников, а именно в атомной энергетике и медицинской радиологии.

Второе неоспоримое достоинство нового издания учебника состоит в том, что он предназначен не только для студентов медицинских и технических вузов, впервые осваивающих эту тематику, но и для врачей всех специальностей, в т.ч. и не являющихся выпускниками санитарно-гигиенических факультетов. Последнее обстоятельство обусловлено необходимостью получения профессиональных знаний по радиационной гигиене как врачами-радиологами, так и врачами других специальностей, которые в той или иной степени участвуют в проведении процедур профилактики, диагностики и лечения больных с использованием источников ионизирующих излучений, а также которые могут принять участие в ликвидации последствий возможных обширных радиационных аварий с вовлечением больших контингентов населения.

Материал учебника разделен на три стратегически и тематически обособленных раздела, а именно: теоретические основы радиационной гигиены, гигиена труда при работе с источниками ионизирующих излучений и основы радиационной защиты населения.

Традиционно в первой главе анализируется история появления и развития такой многопрофильной медицинской дисциплины, как радиационная гигиена. Показано, что ее становление оказалось возможным только после всестороннего исследования радиобиологических основ радиационных воздействий на человека и стало необходимым вследствие резко расширившегося за вторую половину 20-го века использования источников ионизирующих излучений во всех сферах существования человечества. При этом, в отличие от ряда других физических и химических факторов воздействия на человека, регламентация радиационных воздействий получила строго обоснованный научный фундамент, а результативность ее практического применения постоянно улучшается за счет постоянного накопления опыта разработки и использования соответствующих

нормативов. Отметим также, что трудно переоценить решающий вклад отечественных медиков, радиобиологов и физиков в развитие радиационной гигиены, в т.ч. и на международном уровне.

Во второй главе представлены элементы радиационной физики. Важно подчеркнуть, что речь идет именно об элементарных основах физики взаимодействия ионизирующих излучений с веществом, а не о более углубленном описании сложных процессов такого взаимодействия. Количество математических формул здесь значительно снижено по сравнению с предыдущими изданиями учебника, оставлены только те формулы и физические закономерности, без которых невозможно понимание дальнейшего содержания учебника. Особенно это относится к базовым дозиметрическим величинам, которые положены в основу методов определения уровней радиационного воздействия на человека и на объекты окружающей среды, а также действующих в настоящее время нормативов такого воздействия.

Следующая глава учебника посвящена рассмотрению радиобиологических основ воздействия ионизирующих излучений на биологические объекты и на человека. Подробно описаны первичные процессы взаимодействия излучения с биологическими тканями. Далее рассмотрены механизмы радиационного воздействия проводится по мере возрастания уровня морфологической и физиологической сложности биологических объектов – от клеточных структур и их генетического аппарата до общих соматических эффектов для теплокровных животных и организма человека.

При этом читатель получает четкое представление не только об указанных радиобиологических механизмах, но и обо всех принципах и подходах, положенных в научный фундамент регламентации самых разнообразных радиационных воздействий на живые организмы, конкретизация которого представлена уже в следующей главе. Здесь изложены концепции приемлемого риска и беспорогового радиационного воздействия, проанализированы детерминированные и стохастические последствия облучения. Следует отметить появление в данном издании учебника новых материалов по основам радиационной эпидемиологии, в т.ч. моделям абсолютного и относительного риска стохастических радиационных эффектов, радиобиологическим эффектам малых доз облучения человека и биоты и другим аспектам фундаментальных основ регламентации радиационных воздействий.

Наиболее обширный и содержательный материал представлен в пятой главе. Здесь даны строгие определения понятий пределов дозы и рассмотрены основные принципы радиационной защиты. Далее показаны взаимосвязи действующих в настоящее время нормативов по ограничению облучения, приведенных в НРБ-99/2009, с фундаментальными радиобиологическими положе-

ниями, изложенными в предыдущих главах учебника. Это касается нормативов, используемых для контроля уровней техногенного облучения в контролируемых условиях, природного облучения в производственных условиях, а также контроля уровней облучения населения в штатных условиях и при радиационных авариях. Возможно, здесь следовало бы выделить особым шрифтом те числовые значения нормативов, которые рекомендуются для запоминания как студентами, так и специалистами по радиационной гигиене.

Второй раздел учебника по гигиене труда при работах с различными источниками ионизирующего излучения логично начинается с освещения радиационно-технических и технологических основ указанных работ. В шестой главе представлена классификация генерирующих и радионуклидных источников, рассмотрена категоризация радионуклидных источников по радиационной опасности для персонала, изложены основы радиационной защиты при работах с закрытыми и открытыми источниками ионизирующих излучений. Для практикующих специалистов очень важны приводимые там же сведения, рекомендации и соответствующие требования по средствам индивидуальной радиационной защиты, специализированным санитарно-гигиеническим средствам, правилам личной гигиены при работах с различными радиационными источниками и технологиям дезактивации рабочих поверхностей и других объектов, загрязненных радиоактивностью.

Как уже было отмечено выше, в седьмой главе нового издания учебника появился принципиально новый материал, в котором подробно рассмотрены радиационно-гигиенические аспекты медицинского применения разнообразных генерирующих и радионуклидных источников ионизирующих излучений. Работы с такими источниками отличаются резко различающейся спецификой в лучевой терапии, ядерной медицине и рентгенологии. В связи с этим по каждому из данных направлений медицинской радиологии отдельно охарактеризованы все современные средства и технологии радиационной диагностики и лечения, рассмотрено проекторное и организационное обеспечение гигиены труда в радиологических подразделениях и клиниках, а также конкретизированы рекомендации по обеспечению радиационной безопасности персонала в указанных условиях. Важность таких рекомендаций следует отметить особо, поскольку число специалистов, занятых медицинским применением различных источников ионизирующего излучения, уже сопоставимо и превышает численность персонала в других отраслях промышленного применения источников, в т.ч. и в атомной энергетике, и продолжает непрерывно возрастать в связи с развитием новых медицинских радиологических центров и клиник в нашей стране.

В следующей главе описаны конкретные рекомендации и требования по обеспечению радиационной безопасности персонала при рентгеновской и радионуклидной дефектоскопии, а также при работах с радиоизотопными приборами технологического контроля. В той же главе появился материал, отсутствовавший в более ранних изданиях учебника и профессионально освещающий гигиену труда на предприятиях ядерно-топливного цикла. С одной стороны, сложность этого раздела затрудняет понимание содержания данного

материала. Но, с другой стороны, без такого изложения было бы невозможно конкретизировать очень серьезные радиационно-физические, химические и технические факторы воздействия на персонал подобных предприятий и, соответственно, выработать рекомендации и требования по обеспечению комплексной безопасности работников на каждом из этапов ядерно-топливного цикла. Аналогичным образом, сюда же тесно прилегал материал, изложенный в девятой главе и посвященный рассмотрению рекомендаций и требований по выведению из эксплуатации радиационно-опасных объектов. Прежде всего, это относится к атомным электростанциям, поскольку число выводимых из эксплуатации АЭС у нас в стране непрерывно возрастает в связи с истечением срока их безопасной работы.

Не менее важным, чем предыдущие два раздела учебника, является раздел по гигиеническим основам радиационной защиты населения или, говоря другими словами, по коммунальной радиационной гигиене. Главы 10–13 этого раздела можно объединить по их общему смыслу, т.к. в них рассмотрены различные аспекты одной и той же научной дисциплины, а именно – радиоэкологии. Здесь представлены крайне интересные и полезные сведения о природном радиационном фоне, в т.ч. о внешнем и внутреннем фоновом облучении человека. Говорится также об основных потенциальных источниках радиоактивного загрязнения окружающей среды, к которым особенно относятся предприятия ядерно-топливного цикла и, в существенно меньшей степени, испытания ядерного оружия. Подробно охарактеризованы процессы переноса радиоактивных веществ в атмосферном воздухе, их попадания и удержания в водоемах и в почве с последующей инкорпорацией во флору и фауну. Как уже отмечалось, данный материал характеризуется исчерпывающей содержательностью. К недостаткам здесь следовало бы отнести избыточность текста по испытаниям ядерного оружия вследствие потери актуальности этой проблемы за последнее время. Возможно, в следующих изданиях учебника сюда же было бы целесообразно включить материал по регламентации допустимого содержания радионуклидов в пищевых продуктах.

Исключительно важной представляется глава 14, посвященная причинам, профилактике и устранению последствий различных радиационных аварий. Здесь сначала проведена классификация радиационных аварий, отмечается зависимость их характеристик от целого ряда различных факторов, в т.ч. природных, техногенных и человеческих, далее в общем виде проанализированы требования к мероприятиям по ликвидации последствий радиационных аварий. При этом показано, что вследствие больших различий в специфике тех или иных радиационных аварий требования к их профилактике и устранению последствий сильно варьируют, но, тем не менее, поддаются определенному объединению по трем направлениям – аварии в медицинской радиологии, в атомной промышленности, а также аварии как следствие радиационного и ядерного терроризма. Здесь приведен целый ряд поучительных примеров конкретных радиационных аварий в медицине и промышленности, позволяющих извлечь содержательные уроки по предотвращению подобных инцидентов. К недостаткам можно отнести перегруженность текста техническими и технологическими подробностями

аварий на Чернобыльской АЭС и АЭС Фукусима-1. Непосредственно к тому же материалу примыкает и содержание главы 15, посвященной организационным мероприятиям при ликвидации аварий на объектах ядерно-топливного цикла и идеологически связанной с указанными уроками и накопленным горьким опытом ликвидации последствий аварий на различных АЭС. Важно отметить, что далее в учебнике подробно рассмотрены вопросы радиологического и ядерного терроризма.

В главе 16, идет речь об охране окружающей среды от радиоактивных загрязнений. Убедительно показано, что эффективность указанной охраны целиком и полностью зависит от правильности обращения с радиоактивными отходами, количество которых постоянно возрастает в связи с развитием атомной энергетики. Здесь представлены полезные для практики сведения по технологиям такого обращения, в т.ч. переработки твердых, жидких и газо-аэрозольных радиоактивных отходов, приведены требования по обеспечению безопасной их изоляции, рассмотрена специфика обращения с радиоактивными отходами в ядерной медицине и в атомной промышленности.

Рассмотрение в главе 17 основ радиационной защиты пациентов, проходящих различные рентгенорадиологические медицинские процедуры, проводится на базе новой концепции в соответствии с международными рекомендациями и с основным отечественным нормативным документом НРБ-99/2009. Если в предыдущих изданиях учебника отмечалось, что дозы медицинского облучения пациентов должны не превышать определенных нормативов, то в данном издании указывается, что приоритет сначала должен отдаваться получению достоверной диагностической информации или выраженному терапевтическому эффекту, тогда как уровень медицинского облучения следует по мере возможности минимизировать, но без какой-либо его жесткой регламентации. Здесь представлены конкретные рекомендации по обеспечению радиационной безопасности пациентов в лучевой терапии, ядерной медицине и рентгенологии. Новым также является материал по референсным диагностическим уровням медицинского облучения, а также по методике оценивания радиационного риска при проведении ряда рентгенологических и радиоизотопных диагностических процедур.

Вся приведенная в третьем разделе учебника информация обобщена в главе 18, в которой приведены совокупные сведения относительно коллективных доз фонового облучения человека, лучевой нагрузки на население от медицинских радиационных процедур и, в целом, влияния радиационного фона на здоровье людей.

Наконец, особо выделяется последняя глава 19, посвященная актуальным вопросам современного радиационно-гигиенического контроля. Материал здесь построен по тому же принципу, что и в предыдущих главах – от требований к контролю за выполнением норм радиационной безопасности, далее к требованиям по организации государственного санитарно-эпидемиологического надзора в области радиационной гигиены вплоть до частных требований к радиационному контролю в различных сферах практического использования источников ионизирующих излучений.

Двойное предназначение учебника – для студентов и специалистов – реально проявляется в том, что для студентов приведены контрольные вопросы по материалам каждой главы, но без «подсказки» готовых ответов по этим вопросам, а также в том, что для специалистов предложены достаточно трудные программированные тестовые задания также по каждой главе, но с ответами на них, среди которых надо выбрать один или несколько правильных ответов.

Еще к одному из достоинств нового издания учебника следует отнести исчерпывающий перечень всех отечественных нормативных документов по всем аспектам радиационной гигиены с приведением всех необходимых библиографических данных.

Хотелось бы также высказать пожелание, чтобы при дальнейших переизданиях такого востребованного учебника появились в нем разделы, посвященные обеспечению радиационной безопасности при пилотируемых полетах в космическое пространство, военном использовании источников ионизирующих излучений, при радиационной стерилизации медицинской и пищевой продукции, а также посвященные технологиям радиационного контроля и соответствующим нормативам по содержанию радионуклидов в пищевых продуктах.

Оценивая содержание нового издания учебника в целом, сначала следует отметить, что рецензируемая монография не имеет ни отечественных, ни зарубежных аналогов по широте охвата проблем охраны здоровья людей от разнообразных радиационных воздействий. Кроме того, следует также поздравить авторов не только с сохранением высокого учебно-методического уровня материалов, достигнутого в прежних изданиях учебника, но и с переходом на качественно новую ступень научного, образовательного и практического обеспечения работы по дальнейшему развитию отечественной радиационной гигиены.

Для цитирования: Ушаков И.Б. Рецензия на учебник «Радиационная гигиена» (Издание 5-е дополненное и переработанное). Авторы: Л.А. Ильин, И.П. Коренков, Б.Я. Наркевич // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. С. 73–75. DOI: 10.12737/article_5ac6254d55ddc7.37022526

Review of the Textbook «Radiation hygiene» (5th edition, revised and supplemented).

Authors: L.A. Ilyin, I.P. Korenkov, B.Ya. Narkevich

I.B. Ushakov

A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: iushakov@fmbcfmba.ru

I.B. Ushakov – Chief Research Worker, Dr. Sc. Med., Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Honored doctor of the Russian Federation, .

For citation: Ushakov I.B. Review of the textbook «Radiation hygiene». (Edition 5th revised and supplemented) Authors: L.A. Ilyin, I.P. Korenkov, B.Y. Narkevich. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(2):73-75. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5ac6254d55ddc7.37022526

К ВЫХОДУ НОВОГО НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА «РАДИОАКТИВНЫЕ ОТХОДЫ» ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «РАО», АКАДЕМИК Л. А. БОЛЬШОВ

В конце 2017 г. вышел в свет первый выпуск научного журнала «Радиоактивные отходы». Новое издание позиционируется как публичная площадка для квалифицированного обсуждения всех вопросов развития Единой государственной системы обращения с радиоактивными отходами (ЕГС РАО). Учредителем журнала РАО стал Институт проблем безопасного развития атомной энергетики (ИБРАЭ) РАН. Издание журнала поддержано Госкорпорацией по атомной энергии «Росатом».

Необходимость создания специального журнала по вопросам обращения с РАО продиктована тем, что в современных экономических условиях производители РАО ориентированы на экономическую эффективность своей деятельности и стремятся расстаться с образующимися РАО как можно эффективнее, т.е. с наименьшими затратами. В этой ситуации критически важным становится научная обоснованность всей совокупности принимаемых решений — от нормативных до технических. В комплексе журналов по атомной тематике такого издания в России до настоящего времени не было, в то время как за рубежом издаётся целый ряд журналов с исключительно такой тематикой.

В фокусе внимания нового журнала – вопросы научного обоснования долгосрочной безопасности захоронения РАО и обеспечения безопасности существующих пунктов хранения РАО, а также технологические, нормативно-правовые и экономические аспекты обращения с РАО.

К числу наиболее наукоемких проблем относится задача обоснования долгосрочной безопасности захоронения РАО, в первую очередь, долгоживущих радионуклидов высокой и средней активности. Во-первых, планка международных требований для подобного рода объектов поднята на очень большую высоту и закреплена требованиями «Объединенной конвенции о безопасности обращения с ОЯТ и о безопасности обращения с РАО». Во-вторых, это обоснование должно завершиться выдачей основанных на оценке и обосновании безопасности критериев приемлемости, которые позволили бы размещать на захоронение основной объем накопленных и образующихся РАО.

В практическом плане наиболее актуальна задача обоснования эффективных проектов по захоронению отходов низкой активности. Очевидно, что в плане освоения средств и обоснования безопасности проще всего разместить короткоживущие РАО низкой активности в прочные контейнеры, а последние — в массивную железобетонную конструкцию пункта окончательного захоронения, размещенного в идеальных гидрогеологических условиях. Очевидно, что подобный подход непростительно расточителен, полностью противоречит здравому смыслу, не соответствует принципам радиационной защиты и международным подходам. Статьи на тему обоснования безопасности

пунктов захоронения включены уже в первый выпуск журнала.

Второй тематической рубрикой, которая будет рассматриваться в журнале, является тема безопасности существующих пунктов хранения РАО. Здесь наиболее актуальными являются вопросы обоснования безопасности пунктов размещения и консервации особых РАО, а также проблемы эксплуатации пунктов хранения РАО, в т.ч. и в тех случаях, когда безопасность эксплуатации для специалистов очевидна. Дело в том, что в отечественной научной литературе до сих пор практически отсутствуют основанные на практике статьи, характеризующие показатели радиационной безопасности, равно как и иные параметры эксплуатационной деятельности пунктов хранения и захоронения.

Третьей основной рубрикой планируется тема характеристики РАО на всех переделах, начиная от образования и завершая кондиционированием. Эта характеристика должна быть ориентирована на захоронение, а не на определение текущей активности радионуклидов.

Вопросы экономического обоснования эффективности процедур обращения с РАО также относятся к перечню актуальных проблем, рассматриваемых в журнале. На наш взгляд, в условиях ограниченности экономических и финансовых ресурсов в стране вопросы экономической оптимизации управленческих решений могут стать ключевыми при формировании государственной политики в области обращения с РАО. В рамках данной тематической рубрики предполагается освещать теоретико-методологические подходы к экономическому анализу проблемы, предложения и рекомендации по формированию финансово-экономических и организационно-управленческих моделей обращения с РАО, методы стоимостного оценивания затрат на реализацию мероприятий с учетом факторов неопределенностей, практические примеры выбора экономически обоснованных решений и демонстрацию их эффективности и многие другие экономические аспекты.

Наиболее важная для практики тема эксплуатации установок по переработке РАО также будет являться постоянной рубрикой журнала. Этот же относится и к иному оборудованию, предназначенному для обеспечения функционирования ЕГС РАО. Это различного рода измерительная техника, контейнеры и иные упаковки, системы транспортирования и т. д. И в этом случае, по нашему мнению, важно не улучшение параметров конкретных изделий, а наработка необходимого спектра этих изделий под различные типы РАО и, конечно, с прицелом на унификацию.

Вопросы нормативно-правового регулирования обращения с РАО к настоящему времени решены только в первом приближении. Основные нормы рождены в теоретических дискуссиях, сопровождавшихся раз-

личного рода опасениями. В качестве примера могу привести критерии отнесения отходов к РАО, критерии отнесения к особым РАО и критерии классификации. Относительно успешно удалось решить только задачу отнесения к ЖРО. Сверхкороткоживущие радионуклиды по-прежнему присутствуют в критериях отнесения отходов к РАО, хотя для них ориентация не только на захоронение, но даже и на учет бессмысленна в силу весьма ограниченного времени их существования. В отношении так называемых газообразных отходов сохранилась «загадочная» для практики формулировка, которая в реальности нигде не применяется. Аналогичные проблемы возникают и с природными радионуклидами. Незавершенность регламентации по особым РАО также достаточно очевидна. Нарастает понимание необходимости внесения корректив в классификацию РАО, которая должна быть ориентирована на захоронение, и т. д. Перечисленные обстоятельства – это мотивы, которые должны стать предметом детального и обстоятельного рассмотрения с целью последующего обоснования корректировки нормативно-правовой базы. Эта работа уже идет и постепенно будет давать свои плоды.

Заявленная тематика журнала «РАО» затрагивает множество актуальных научных и практических аспектов. Исходя из этого, в состав редакционного совета журнала вошли академики Б.Ф. Мясоедов,

А.А. Саркисов и Л.А. Большов, директор по государственной политике в области РАО, ОЯТ и ВЭ ЯРОО Госкорпорации «Росатом» О.В. Крюков, заместитель руководителя Федерального медико-биологического агентства В.В. Романов, директор ФГУП «НО РАО» И.М. Игин, заместитель генерального директора концерна РЭА по эксплуатации АЭС А.В. Шутиков. Редационный совет будет определять задачи и приоритеты журнала. Непосредственную работу по рецензированию рукописей будет проводить редакционная коллегия, в состав которой также вошли ведущие ученые, специалисты и практики.

Тематика РАО достаточно близка специалистам в области радиационной гигиены в целом и ФМБА России в особенности, поскольку именно их силами была сформирована система гигиенических регламентаций обращения с РАО. Поэтому уверен, что часть авторов и читателей журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» также заинтересуются журналом «РАО». Журнал будет выходить на русском и английском языках не менее четырех раз в год, в перспективе войдет в перечни ВАК и в наиболее авторитетные библиографические базы данных с respectable научометрическими показателями.

Познакомиться с материалами журнала, в т.ч. полными версиями статей можно на его сайте www.radwaste-journal.ru.



К 60-ЛЕТИЮ А.В. ВАЖЕНИНА

Андрей Владимирович Важенин родился 18 марта 1958 г. в семье врачей в Челябинске. Получил два высших образования: в 1981 г. с отличием окончил лечебный факультет Челябинского государственного медицинского института (ЧГМИ), в 2001 г. – Академию народного хозяйства при Правительстве РФ.

За годы работы стал высококвалифицированным специалистом, пройдя все ступени профессионального роста врача. После окончания клинической ординатуры на кафедре онкологии ЧГМИ в 1983 г. начал работу в Челябинском онкологическом диспансере в качестве врача-радиолога, в 1992 г. стал заведующим радиологического отделения.

В 1986 г. А.В. Важенин в Сибирском филиале ОНЦ РАМН (г. Томск) защитил кандидатскую диссертацию под руководством профессоров Л.Я. Эберта и Е.И. Бехтеревой, в 1993 г. – в Московском научно-исследовательском рентгенорадиологическом институте – докторскую диссертацию под руководством академика РАМН профессора В.П. Харченко.

В 1996 г. А.В. Важенин был избран заведующим кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Челябинской государственной медицинской академии.

В 1997 г. А.В. Важенину было присвоено учёное звание профессора.

В 1992 г. он становится главным радиологом, а в 2000 г. – главным онкологом Челябинской области. С 2016 г. является главным внештатным специалистом-радиологом Минздрава России в УрФО.

С 1998 г. является главным врачом Челябинского областного клинического онкологического диспансера.

А.В. Важенин является инициатором, автором, разработчиком и участником целого ряда масштабных и уникальных научно-практических конверсионных работ, проводимых Челябинским областным

клиническим центром онкологии и ядерной медицины и его кафедрами совместно с Федеральным ядерным центром – ВНИИТФ и Правительством Челябинской области. Это, прежде всего, эффективно работающий Уральский центр нейтронной терапии, Уральский центр позитронно-эмиссионной томографии.

Под его руководством созданы на Урале новые для Российской Федерации центры, но получившие признание в стране научно-практические центры – онкоофтальмологии, пластической и реконструктивной онкологии, паллиативной онкологии, термотерапии, фотодинамической терапии, кардио-онко-ангиоцентр, хирургии опухолей печени и поджелудочной железы.

Андреем Владимировичем создана оригинальная научная онкорadiологическая школа на Урале. Под его руководством врачами из Челябинска, Москвы, Кургана, Тюмени, Златоуста, Магнитогорска, Казахстана, Франции и Палестины защищена 131 диссертация, в т.ч. 116 кандидатских и 15 докторских. А.В. Важенин – автор 36 патентов и изобретений.

В 2004 г. он был избран членом-корреспондентом РАМН по отделению клинической медицины. В 2016 г. избран действительным членом (академиком) РАН.

Андрей Владимирович с 1990-х гг. является председателем Ассоциаций радиологов и онкологов Челябинской области, председателем Ассоциации онкологов Уральского Федерального округа, членом правления Всероссийских ассоциаций радиологов и онкологов, вице-президентом Российской ассоциации рентгено-радиологов. С 1999 г. – член Европейской ассоциации радиологов и онкологов.

В сентябре 2017 г. был избран президентом Общества ядерной медицины Российской Федерации.

С 2008 г. А.В. Важенин активно участвует в реализации Федеральной программы «Онкология». Постановлением Правительства Российской Федерации от 3 марта 2009 г. № 189 руководимый им

Челябинский областной клинический онкологический диспансер первым в РФ получил статус окружного, что создало хорошую базисную площадку для дальнейшего совершенствования онкологической помощи населению регионов, а также для решения стратегических задач онкологии и ядерной медицины.

В 2010 г. под его руководством в г. Челябинске построен и запущен первый (вне федеральных центров Москвы и Санкт-Петербурга) центр позитронно-эмиссионной томографии. В 2011 г. освоена работа на комплексе «Кибер-нож», открыто отделение радионуклидной терапии, центр позитронно-эмиссионной томографии в Магнитогорске. В 2016 г. в центре позитронно-эмиссионной томографии в Снежинске (ВНИИТФ-Федеральный ядерный центр) получен первый радиофармпрепарат на отечественном циклотроне.

Всё перечисленное позволило создать в городе Челябинске и Челябинской области один из наиболее передовых в России – Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины. По инициативе и под руководством А.В. Важенина в 2017 г. за два года построен, оснащён и введен в эксплуатацию новый корпус поликлиники Челябинского клинического центра онкологии и ядерной медицины на 600 приемов в смену.

В качестве новых ориентиров Андреем Владимировичем активно ведется работа по созданию отечественного гамма-терапевтического аппарата на базе ПО «Маяк» и центра протонной терапии в Челябинской области.

С 2013 г. А.В. Важенин является членом экспертного совета Правительства Челябинской области.

В 2014 г. он стал победителем Всероссийского конкурса «Лучший врач года» в специальной номинации как врач, внесший значительный личный вклад в развитие здравоохранения РФ.

В 2015 г. – лауреат премии «Призвание-2015» за вклад в развитие здравоохранения г. Челябинска.

В течение пяти созывов является членом общественного совета Госкорпорации «Росатом», а в 2017 г. становится членом её научно-технического совета.

С 2015 г. – сопредседатель межведомственной рабочей группы «Развитие технологий ядерной медицины в Уральском федеральном округе» при полномочном представителе Президента РФ в УрФО.

Андрей Владимирович с энтузиазмом занимается общественной работой. В 2006 г. избран членом Общественной палаты Челябинской области и вошел в состав ее президиума, и переизбран в этом качестве четыре созыва подряд.

В 2015 г. был избран депутатом Законодательного собрания Челябинской области.

За большой вклад в развитие онкологической службы Челябинской области, существенный вклад в развитие ядерной медицины А.В. Важенин награждён:

– в 2000 г. Почетным званием «Заслуженный врач РФ»;

– в 2006 г. медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени;

– в 2006 г. президиумом Ассоциации космонавтики РФ – медалью академика В.П. Макеева;

– в 2004 и 2006 г.г. медалями Ассоциации онкологов РФ за разработку новых методов диагностики и лечения опухолей;

– в 2008 г. почетной грамотой РАМН;

– в 2008 г. знаком отличия «За заслуги перед Челябинской областью»;

– в 2013 г. Ассоциацией онкологов России – Знаком отличия «За верность профессии»;

– в 2015 г. знаком отличия Госкорпорации «Росатом» «За вклад в развитие атомной отрасли» I степени;

– в 2017 г. званием «Почетный гражданин города Челябинска».

Академик А.В. Важенин является членом редакционных коллегий многих отечественных и зарубежных медицинских журналов онкологического и радиологического профиля.

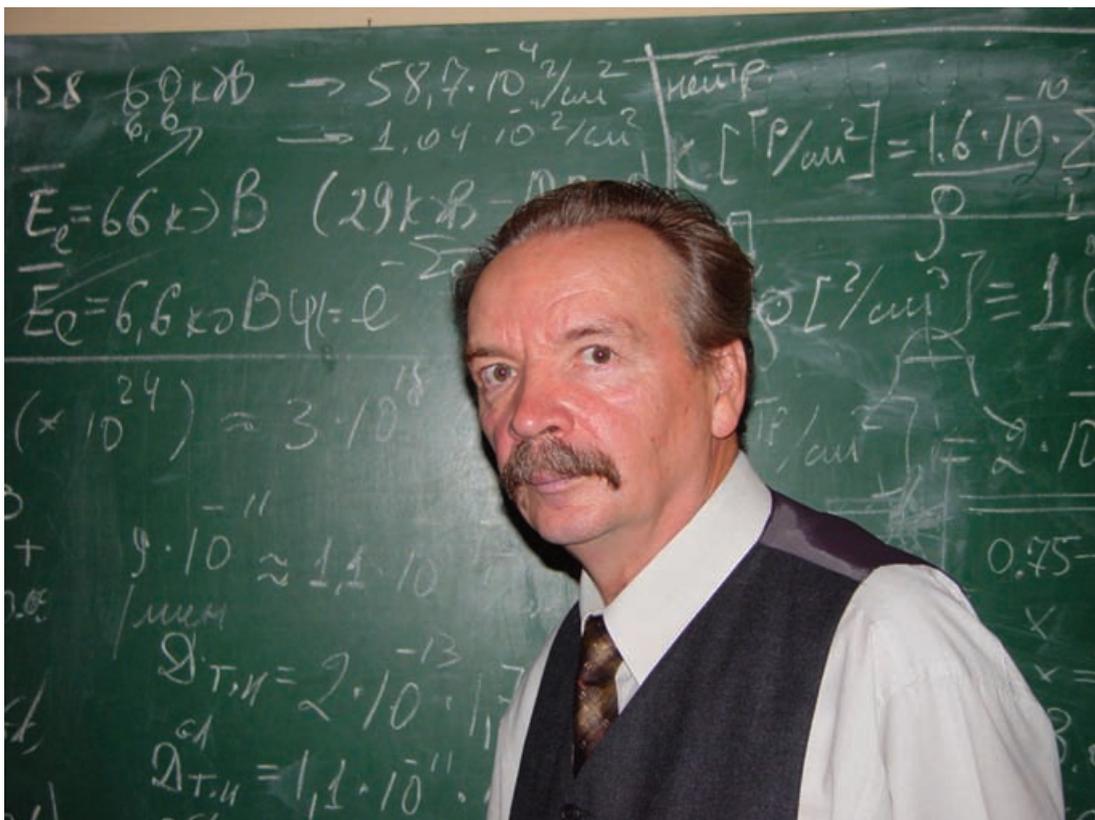
Все перечисленные достижения Андрей Владимирович совершил за свой небольшой, по космическим меркам, трудовой период, благодаря личной высокой трудоспособности, энергичности, целеустремлённости, трудолюбию и любознательности, а также завидной преданности профессии, которая стала, скорее его образом жизни, чем обязанностью, и именно поэтому он пользуется заслуженным авторитетом среди коллег.

Друзья, коллеги, ученики от всей души поздравляют Андрея Владимировича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии и дальнейшей успешной реализации всех творческих планов.

*Коллектив
Челябинского областного клинического центра
онкологии и ядерной медицины*

*Редакционная коллегия и редакционный совет
журнала «Медицинская радиология и радиационная
безопасность»*

ПАМЯТИ В.Ф. ХОХЛОВА



12 декабря 2017 г. ушел из жизни выдающийся ученый в области нейтронной физики, доктор технических наук, сотрудник Института биофизики и ФМБЦ им. А.И. Бурназяна лауреат Ленинской премии Хохлов Вячеслав Федорович.

В.Ф. Хохлов родился 16 сентября 1940 г. в д. Кондрово Калужской области. Окончил МИФИ в Москве, а затем аспирантуру в Физико-энергетическом институте (Обнинск). В 1971 г. защитил диссертацию кандидата физико-математических наук, с 1986 г. – доктор технических наук.

Вячеслав Федорович Хохлов начал свою трудовую деятельность во ВНИИ Стали, а затем с 1978 по 2012 год работал в Институте биофизики, ныне ФМБЦ

им.А. И. Бурназяна, заведующим отделом и лабораторий № 77 и 38.

С 2005 по 2012 гг. возглавлял Совет по защите кандидатских и докторских диссертаций.

В 1986 г. Вячеслав Федорович Хохлов за выполнение важного правительственного задания удостоен звания лауреата Ленинской премии.

С 1995 по 2010 гг. руководил проектом создания медико-физического комплекса для нейтронно-захватной терапии на ядерном реакторе ИРТ МИФИ.

Светлая память о Вячеславе Федоровиче Хохлове сохранится в наших сердцах на долгие годы.

Группа товарищей

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В ЖУРНАЛЕ «МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ»

1. Для опубликования принимаются статьи по всем разделам медицинской радиологии и радиационной безопасности. Статьи могут быть экспериментальными или клиническими, теоретическими или концептуальными, обзорными по материалам литературы, дискуссионного, исторического или хроникального характера, информацией о проблемах медицинской радиологии и радиационной безопасности, а также в виде рецензий, хроники и т.п.

2. Редакция использует электронный документооборот. Статьи нужно присылать по электронной почте: medradiol@yandex.ru. Для отправки материала в редакцию по электронной почте рекомендуется создать отдельную папку, в которой находятся файл статьи (формат doc) и файлы рисунков (форматы gif/tiff/png/jpeg). Перед отправлением по электронной почте папку нужно сжать архиватором zip/rar. Высылать сразу всю архивированную папку.

3. Рекомендуется использовать редактор *Word for Windows*, **обязательно сохранять документ в формате Document Word 97–2003** (выполняется через команду “save as”, выбрать требуемое расширение из выпадающего меню); шрифт *Times New Roman* 12 обычный; интервал полуторный. Абзацный отступ 0,6 см устанавливается командами компьютера: «Формат – Абзац – Абзацный отступ». Выравнивание производится по левому краю, без переносов слов; поля документа 2 см. Точка после заголовков, включая фамилии авторов, а также отдельно стоящих предложений (заголовки таблиц, рисунков, надписи на рисунках и т.д.) не ставится.

4. Первая страница (не нумеруется) начинается с **инициалов и фамилии авторов** (именно в таком порядке, в конце точка не ставится). Если соавторы относятся к различным учреждениям, то необходимо в конце фамилии каждого соавтора указывать ссылку ^{1, 2} и т.д., которая воспроизводится перед названием соответствующих учреждений. Через одну строку прописными буквами следует

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ.

Ключевые слова: [сами слова светлым курсивом].

Далее приводится наименование учреждения/учреждений (обязательно для всех работающих) и адрес электронной почты ответственного автора.

В связи с включением журнала в библиографическую базу данных Scopus необходимо дополнительно указать И.О. Фамилию каждого автора, его должность, ученую степень, ученое звание, членство в международных профессиональных сообществах и организациях.

Придерживайтесь следующих сокращений:

главный научный сотрудник – г.н.с. – Chief Researcher;
ведущий научный сотрудник – в.н.с. – Leading Researcher;
младший научный сотрудник – м.н.с. – Junior Researcher;
с.н.с. – Senior Researcher;
н.с. – Research Worker, Research Officer, Research Fellow, Research Assistant;

к.б.н. (биологических) – PhD Biol.;
к.м.н. (медицинских наук) – PhD Med.;
к.т.н. (технических) – PhD Tech.;
д.м.н. – Dr. Sc. Med.;
д.т.н. – Dr. Sc. Tech.;
аспирант – Post-Graduate Student;
доцент кафедры – Assoc. Prof.;
профессор – Prof.;
академик – Academician;
член-корреспондент – Corr. Member.

Пример:

Л.К. Петров – зам. директора по научной работе, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н., член НКДАР ООН

Внизу страницы приводятся данные для связи с автором/авторами при решении редакционных вопросов: фамилия, имя и отчество ответственного автора/ авторов, номера телефонов и обязательно адрес/адреса электронной почты. **Эта информация предназначена только для редакции.**

5. На второй странице (уже пронумерованной) располагается реферат на русском языке.

РЕФЕРАТ

Цель:

Материал и методы:

Результаты:

Заключение:

Названия разделов реферата подчеркиваются, после двоеточия текст начинается с Прописной буквы.

Реферат, кроме изложения сути работы, должен содержать основную числовую информацию и **иметь объем не более одной страницы текста** через полтора интервала. При превышении этого объема реферат будет направляться на переделку.

6. Текст статьи начинается на третьей странице.

Статьи экспериментального, клинического или теоретического плана, как правило, не должны превышать в целом 15 страниц, обзоры – в целом 25 страниц. Статьи экспериментального или клинического характера имеют следующие разделы (точки после названий разделов отсутствуют, выравнивание по левому краю, **шрифт полужирный**, размер 12):

Введение

Материал и методы

Результаты и обсуждение

Выводы (по пунктам 1, 2, 3 ...) или **Заключение** (без пунктов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Статьи теоретического и концептуального характера обычно не имеют раздела **Материал и методы**. Обзоры литературы имеют: **Введение**, **Разделы** по отдельным обсуждаемым вопросам и **Заключение**. Вместо реферата приводится **Содержание (Contents)** со списком этих разделов. Как правило, количество литературных ссылок в оригинальных статьях не должно превышать 10–15, в обзорах – 50–60. При превышении этого объема обзор будет направляться на переработку.

Следует различать тире «-» и дефис «-» (в составных словах). Для ввода тире – сочетание клавиш Ctrl и тире вверху справа на правой (цифровой) клавиатуре, для вво-

да дефиса (-) – знак на основной или на правой цифровой клавиатуре.

7. Слово Таблица, например, «Таблица 1», располагают над таблицей у левого поля светлым курсивом. Строкой ниже следует тематическое название таблицы жирным шрифтом (строчные буквы) с выравниванием по центру, заливка полей таблицы не производится. При отсутствии данных в какой-либо ячейке (ячейках) таблицы ставится прочерк в виде тире «-», а не дефиса «-». Расшифровка входящих в таблицу символов (или) сокращений приводится в **Примечании**: (слово «Примечание» с прописной буквы, шрифт полужирный), которое располагают под левым нижним углом таблицы. Текст самого примечания – светлый, без подчеркивания. В конце примечания точка не ставится.

Все формулы должны быть набраны в математическом редакторе Word MS Equation. Номера формул пишут прямым шрифтом у правого поля рукописи и заключаются в круглые скобки.

8. Графики и диаграммы принимаются к печати в MS Excel или как диаграммы Word. В журнале воспроизводятся цветные графики и иллюстрации. Во всех случаях диаграммы и графики следует размещать на белом поле без какой-либо заливки. Цветные рисунки, фотографии с высоким разрешением в форматах tiff/jpeg/jpg/png/gif должны быть приложены отдельными файлами, но не вставлены в документ Word. Обозначьте для верстальщика верх и низ фотографии, если это может представлять трудности при верстке. Рекомендуется не перегружать рисунки надписями в поле самого рисунка: предпочтительно различные элементы изображения пронумеровать, а расшифровку номера каждого элемента привести в подписи под рисунком. Фрагменты рисунка должны помечаться строчными буквами кириллицы: а, б, в и т.д. Все подписи на рисунках, графиках и диаграммах, в т.ч. и надписи на осях координат, должны быть выполнены на русском языке, за исключением рисунков, воспроизводимых из какой-либо англоязычной статьи, на которую должна быть соответствующая ссылка в подписи под рисунком. Десятичные дроби на осях координат и на поле самого рисунка пишутся через запятую, а не через точку.

На рисунки и таблицы в тексте ссылаются так: рис. 4, табл. 2.

9. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ размещается после основного текста статьи и формируется в виде библиографических ссылок **в порядке их упоминания** в тексте, безотносительно того, на каком языке они написаны. При наличии четырех авторов упоминайте всех, а при большем числе – только первых трех и далее пишете: «и соавт.» или «et al». Затем следуют название работы и библиографические данные. Названию периодического издания (журнала) или сборника предшествует символ // (две наклонные). Журналы называются в принятых сокращениях, а монографии и сборники цитируются полностью.

Начиная с 2016 г. введено упрощенное оформление библиографического описания литературных ссылок, принятое в отечественных академических журналах. После названия журнала указывают год, том (Т.), номер журнала, начальную и конечную страницы цитируемой статьи, разделенные тире без пробелов. За названием монографии, отдельного отчета, диссертации и т.п. ука-

зывают место издания, издательство или организацию, год выпуска. После названия сборника пишут инициалы и фамилию редактора или составителя.

Курсив и полужирный шрифт при оформлении списка литературы не используются.

Следуйте примерам:

1. Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А. и соавт. Лучевая терапия рака пищевода // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1996. Т. 41. № 6. С. 14–17.
2. Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А., Коломийцев Н.П. Стресс при подготовке статей. – СПб.: Медицина. 2000. 820 с.
3. Лягинская А.М., Романова Л.К., Покровская М.С. Опасности облучения плода // В сб.: «Репродуктивное здоровье женщины и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением». Под. ред. М.Я. Федорова, В.И. Краснопольского. – М.: Медицина. 1997. С. 246–260.
4. Караваев П.И. Топометрическая подготовка онкологических больных к конформному облучению. – М.: Автореф. дис. докт. мед. наук. 2007. 32 с.
5. Akiyama M. Role of somatic mutations for risk evaluation // In: Proc. of Fukui Workshop on Health Risks: Perspectives. Ed. by T. Sugahara, K. Torizuka, S. Kobayashi, Y. Ishii. – Kyoto: Health Research Foundation. 1992. P. 172–175.
6. Author A.A., Author B.B., Author C.C. et al. Radiation and health // Lancet. 1999. Vol. 109. № 5. P. 2–5.
7. Otake M., Schull W. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed atomic bomb survivors. TR 6–92. – Hiroshima: RERF. 1992. 87 pp.
8. World Health Organization. Environmental Health Criteria 2.5, Selected Radionuclides.– Geneva: WHO. 1983. 234 pp.

При наличии указателя DOI его следует привести сразу после окончания библиографических данных для конкретной литературной ссылки. При цитировании ссылок из Интернета действуют те же правила оформления. Однако надо обязательно указывать дату обращения к электронному ресурсу, т.к. большинство сайтов имеет ограниченный срок существования.

При ссылке на наш журнал требуется указывать его том. Напоминаем тома по годам: 1980 – Т. 25; 1981 – Т. 26; ... 2008 – Т. 53; 2016 – Т. 61; 2017 – Т. 62.

10. В соответствии с требованиями Scopus сразу после основного списка литературы на отдельной странице располагается английский текст:

1) **Инициалы авторов и фамилии**; русскоязычные фамилии и имена (для нас важны инициалы) на английском языке должны быть написаны как в зарубежном паспорте.

2) **Название статьи строчными буквами**, при этом все слова в английском названии, кроме предлогов, связок и артиклей, начинаются с прописных букв;

3) **Ключевые слова** на английском языке:

Key words: [сами слова светлым курсивом]

4) Наименование учреждения на английском языке. Оно должно соответствовать официальному наименованию учреждения, указанному в Уставе.

5) Реферат на английском языке, причем буквального соответствия английского и русского рефератов не требуется.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

6) И.О. Фамилия каждого автора, его должность, ученая степень, ученое звание, членство в международных

профессиональных сообществах и организациях на английском языке. Пример:

L.K. Petrov – Deputy Director, Corr. Member of RAS, Prof., Dr. Sc. Med., UNSCEAR Member

7) В связи с включением журнала в библиографическую базу данных Scopus в конце статьи приводится тот же список литературы, что и по пункту 9 Правил, но уже под заголовком Reference (в «Ванкуверском» стиле). При этом все ссылки на русскоязычные издания в нем даются только в переводе на английский язык, но не в виде транслитерации.

Образцы оформления REFERENCES в «Ванкуверском» стиле:

Статьи в журналах

1. Стандартная статья журнала

Перечислите первые шесть авторов, за которыми следует et al. (Примечание: NLM теперь перечисляет всех авторов):

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):284-7.

Более шести авторов:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.

Добавление (не обязательное) уникального идентификатора базы данных для цитирования:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):284-7. PubMed PMID: 12140307.

Forooghian F, Yeh S, Faia LJ, Nussenblatt RB. Uveitic foveal atrophy: clinical features and associations. *Arch Ophthalmol.* 2009 Feb;127(2):179-86. PubMed PMID: 19204236; PubMed Central PMCID: PMC2653214.

Добавлена опция регистрационного номера клинического испытания:

Trachtenberg F, Maserejian NN, Soncini JA, Hayes C, Tavares M. Does fluoride in compomers prevent future caries in children? *J Dent Res.* 2009 Mar;88(3):276-9. PubMed PMID: 19329464. ClinicalTrials.gov registration number: NCT00065988.

2. Организация как автор

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40(5):679-86.

3. Как личные авторы, так и организация как автор (перечислите все, как они появляются в строке)

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ, Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2003;169(6):2257-61.

Margulies EH, Blanchette M; NISC Comparative Sequencing Program, Haussler D, Green ED. Identification and characterization of multi-species conserved sequences. *Genome Res.* 2003 Dec;13(12):2507-18.

4. Ни один автор не дан

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002;325(7357):184.

Полностью со всеми вариантами ссылок на цитируемую литературу можно ознакомиться на сай-

те журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в рубрике «Правила для авторов». Сайт журнала: <http://www.medradiol.ru> или Samples of Formatted References for Authors of Journal Articles https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Обратите внимание на отсутствие косых линий // и на использование других знаков препинания при оформлении цифровых библиографических данных в Reference по сравнению со Списком литературы. Правильность перевода ФИО авторов, названий статей и изданий контролируйте в базе данных PubMed или в оригиналах публикаций. При их отсутствии пользуйтесь переводчиком поисковой системы Google.

11. Принятые в журнале сокращения и символы соответствуют существующим стандартам. Допускаются и другие сокращения. Обращаем внимание на отсутствие точек после многих сокращений.

Общие сокращения: год – г., годы – гг.; тысяча – тыс.; абсолютная единица – абс. ед.; другие – др.; единицы – ед.; область – обл.; сборник – сб.; книга – кн.; смотри – см.; то есть – т.е.; так как – т.к.; и так далее – и т.д.; тому подобное – т.п.; часть – ч.; экземпляр – экз.; объемные проценты – об. %;

Но месяц – мес; неделя – нед; сутки – сут; час – ч; минута – мин; секунда – с; килограмм – кг; грамм – г; миллиграмм – мг; микрограмм – мкг; литр – л; миллилитр – мл; микролитр – мкл; километр – км; метр – м; сантиметр – см; миллиметр – мм; микрометр – мкм; нанометр – нм; миллиард – млрд; миллион – млн; молярность раствора (при цифре) – М, mM; район – р-н; температура – 42 °C или 315 K (раздельно от числа, как и обозначение процентов %); паскаль – Па; килоом – кОм; вольт – В; киловольт – кВ; ампер – А; миллиампер – mA; дроби типа нмоль/л, мг/кг, МБк/км² даются с использованием косой черты.

ЗАТО – закрытое административно-территориальное образование; МКРЗ – Международная комиссия по радиационной защите; МКРЕ – Международная комиссия по радиологическим единицам и измерениям; МАГАТЭ – Международное агентство по атомной энергии; НКДАР ООН – Научный комитет по действию атомной радиации при Организации Объединенных Наций; ДИ – доверительный интервал.

Радиационная физика: беккерель – Бк; мегабеккерель – МБк; килобеккерель – кБк; грей – Гр; использование внесистемных единиц активности кюри (Ки), милликюри (мКи), микрокюри (мкКи), а также системной единицы поглощенной дозы сГр не рекомендуется; зиверт – Зв; миллизиверт – мЗв; тесла – Тл; электронвольт – эВ; килоэлектронвольт – кэВ; мегаэлектронвольт – МэВ; символы радионуклидов пишутся как ¹³⁷Cs, ^{99m}Tc (m – латинское!) или цезий-137, технеций-99m, но не Cs¹³⁷, Tc^{99m}; гамма-излучение, бета-частицы, альфа-частицы; допускается написание с использованием греческого алфавита – γ-облучение, β-излучение, α-частицы; напряжение на рентгеновской трубке в пиковых киловольтах – кВп; слой половинного ослабления – СПО; тормозное излучение 6 МВ, но тормозное излучение с максимальной энергией 6 МэВ; фотоэлектронный умножитель – ФЭУ; полупроводниковый детектор – ППД; термомлюминесцентный детектор (дозиметр) – ТЛД; ИК – инфракрасный; УФ – ультрафиолетовый; ВЧ – высокочастотный; СВЧ – сверхвысокочастотный; атомная электростанция – АЭС.

Лучевая диагностика: УЗИ – ультразвуковое исследование; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; МРС – магнитно-резонансная спектроскопия (использование терминологии «спектороскопия» не соответствует сущности измерений МР-спектра); ЭПР – электронный парамагнитный резонанс; КТ (РКТ) – компьютерная томография (рентгеновская компьютерная томография); цифровая субтракционная (разностная) ангиография – ЦСА; экспозиция измеряется в единицах мАс; система архивирования и передачи изображений – САПИ (в английской транскрипции – PACS).

Ядерная медицина: однофотонная эмиссионная компьютерная томография – ОФЭКТ; комбинированный ОФЭКТ/КТ-сканер; позитронная эмиссионная томография – ПЭТ; комбинированный ПЭТ/КТ-сканер; радиоиммунологический анализ – РИА; гамма-камера, гамма-томограф; радионуклидная диагностика – РНД; кривая время–активность; радионуклидная терапия – РНТ; радиофармпрепарат – РФП; фтордезоксиглюкоза – ФДГ.

Радиобиология: относительная биологическая эффективность – ОБЭ; линейная передача энергии – ЛПЭ; кумулятивный радиационный эффект – КРЭ; коэффициент кислородного усиления – ККУ; ФИД – фактор изменения дозы; линейно-квадратичная модель – ЛКМ; летальная доза – ЛД; острая лучевая болезнь – ОЛБ; хроническая лучевая болезнь – ХЛБ; зависимость доза–эффект.

Лучевая терапия: лучевая терапия – ЛТ; интраоперационная лучевая терапия – ИОЛТ; лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка излучения и лучевая терапия с управлением по изображениям – используются английские аббревиатуры IMRT и IGRT или русские ЛТМИ и ЛТКИ соответственно; суммарная очаговая доза – СОД; разовая очаговая доза – РОД; расстояние источник–поверхность – РИП; многолепестковый коллиматор – МЛК; фактор время – доза – фракция – ВДФ; гистограмма доза – объем – ГДО.

Радиационная безопасность: радиационная безопасность – РБ; радиоактивные отходы – РАО; твердые радиоактивные отходы – ТРО; жидкие радиоактивные отходы – ЖРО; минимально значимая активность (на рабочем месте) – МЗА; радиационная авария – РА; нормы радиационной безопасности – НРБ; санитарные правила и нормы – СанПиН; источник ионизирующего излучения – ИИИ.

Не рекомендуется использовать единицы сантигрей (сГр) и сантизиверт (сЗв), вместо них следует использовать либо Гр и Зв, либо мГр и мЗв.

Общая медицина: центральная нервная система – ЦНС; артериальное давление – АД; ишемическая болезнь сердца – ИБС; объем циркулирующей крови – ОЦК; скорость оседания эритроцитов – СОЭ; электрокардиограмма – ЭКГ; красный костный мозг – ККМ; гематоэнцефалический барьер – ГЭБ; желудочно-кишечный тракт – ЖКТ; головной мозг – ГМ; артериальная гипертония – АГ; инфаркт миокарда – ИМ; простатический специфический антиген – ПСА.

Следует избегать нестандартных сокращений, которые авторы считают общепринятыми, но на самом деле не известны большинству читателей журнала.

Сокращение следует вводить в скобках только после первого упоминания полной формы данного термина в реферате и (или) в основном тексте статьи.

Употребление сокращений в названии статьи недопустимо, кроме громоздких общепринятых, например, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/МРТ, НКДАР ООН и др. Общее количество сокращений в статье не должно быть более 5.

12. Оставляйте только значащие цифры. Например, если ожидаемое число случаев болезни 7,2, а наблюдали всего 11 случаев, то их отношение выражается как 1,53 или даже 1,5, но не 1,5277. Для результатов измерений в виде десятичной дроби указывайте не более двух цифр после запятой. У среднеквадратического отклонения или погрешности среднего не должно быть больше знаков после запятой, чем у среднего.

При статистической обработке поясняйте, идет ли речь о среднеквадратическом отклонении или о стандартной погрешности (ошибке) среднего. Указывайте название статистического критерия при суждении о достоверности.

Несколько напоминаний: 3, 5, 7 и 8-я позиции; 5-й, 5-е, 5-го и 5-му; 5-литровый, 20 %-ный, не рекомендуется писать: у 25-и больных, в 35-и случаях и т.п. Меченый препарат, но меченый техницием-99m (например) препарат.

«Одиночные» числа в пределах 10 в тексте рекомендуется писать словами, а не цифрами. Десятичные дроби в реферате и в основном тексте статьи (в т.ч. в таблицах и на рисунках) пишутся только через запятую, но в реферате на английском языке (Abstract) – только через точку.

13. Стилль изложения материала в статье должен отвечать общепринятым нормам русского литературного языка. Перед отправкой статьи в редакцию тщательно прочтите весь текст и исправьте все выявленные ошибки. Особенно следите за правильностью использования знаков препинания.

14. Журнал «Медицинская радиология и радиационная безопасность», издаваемый с 1956 г. и распространяемый как по подписке, так и через Книжную палату, является открытым научным журналом и включен в перечень ВАК ведущих научных журналов, рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований. Кроме того, журнал вошел в перечень Russian Science Citation Index (RSCI), размещенный на платформе базы данных Web of Science, а также в международную библиографическую базу Scopus.

Редакция журнала сообщает, что она не несет ответственности за информацию, представленную авторами, возможно, содержащую сведения, составляющие гостайну или ограниченного распространения, а также сведения конфиденциального характера или научно-технические достижения, которые могут составить предмет изобретения или ноу-хау.

В случае каких-либо затруднений при пересылке рукописи статьи звоните в редакцию по тел. 8-499-190-95-51 Эмме Саркисовне Зубенковой.

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES FOR PUBLICATION IN THE JOURNAL «MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY»

1. Papers on all areas of medical radiology and radiation safety are acceptable for publication. Papers can be experimental, clinical, theoretical or conceptual ones as well as reviews of literature of discussible, historical or chronicle character and information on issues of medical radiology and radiation safety; overviews or chronicles are acceptable too.

2. Editorial board uses electronic documents. Articles should be sent by the e-mail: medradiol@yandex.ru.

To send material to the editor by e-mail, it is recommended to create a separate folder containing an article file (doc format) and image files (gif / tiff / png / jpeg formats). Before sending by e-mail, the folder should be compressed with the zip / rar archiver. Send the entire archived folder at once.

3. The word processor software of *Word for Windows* is recommended, save as Version Document Word 97–2003 (via the command save as -> select the desired extension from the drop-down menu); the font of *Times New Roman 12 regular* and 1.5 line spacing are recommended. The paragraph spacing of 0.6 cm should be pre-established applying “Format – Paragraph – Paragraph Spacing”. The left margin levelling of the page text should be done without word's breaks; document margins are 2 cm. Dots at the end of headers (including author family names) as well as at the end of separate sentences (headers of tables, pictures, picture inscriptions etc.) should not be placed.

4. The first page of the paper (no number) should be started from initials and family names of authors (this very order); the endpoint dot is absent and the bold font is used. If co-authors are affiliated by different institutions, the footnote 1, 2 etc. should be put at the end of co-author family name with correspondent link number at the beginning of the institution name.

In one line spacing, the upper case letters should be used to print the TITLE OF THE PAPER.

The next items (in one line spacing) are initials and family names of authors (in English) and (after one more line spacing) the title of paper (in English) written in upper case letters. All the words in English title, except prepositions, ligaments and articles, should start with capital letters. Then keywords (in Russian and then in English) should be provided:

Keywords: [in light *italic* font] (in Russian)

Then the name(s) of institution(s) and the e-mail address of the author in-charge should be provided (obligatory for all employees).

In connection with the forthcoming inclusion of the journal in the Scopus bibliographic database it is necessary additionally to write name of each author, position, academic degree, academic title, membership in international professional associations and organizations.

For example:

L.K. Petrov – Deputy Director, Corr. Member of RAS, Prof., D. Sc. Med., UNSCEAR Member

At the bottom of the page the author communication information should be provided to solve the editorial issues: mail address (including post index), numbers of telephone (including home telephone number), facsimile and e-mail address. This information is only for the editorial board.

5. On the second page (with page number) the Russian language abstract should be placed.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

The names of abstract parts should be underlined. After the colon the text should start from Upper case letter. The abstract should contain the essence of work done as well as the major numerical information; the size of the abstract should be less than one page (1.5 line spacing). Any abstracts exceeding the word limit will be sent back for adaptation.

6. The paper body text should be started at page 3. As a rule, papers of experimental, clinical and theoretical conceptual character should not exceed a total of 15 pages, reviews should not exceed a total of 25 pages. Papers of experimental or clinical character should have the following parts (no dots after part titles, levelling on left margin, bold font of 12):

Introduction

Material and methods

Results and discussion

Conclusions (list of items)

LITERATURE REFERENCES

Papers of theoretical and conceptual character usually do not have section of Material and methods.

Literature reviews have: Introduction, Sections on separate issues under discussion and Conclusion.

Instead of Abstract, the CONTENTS should be provided and include list of these sections. The number of references in the original papers should not exceed 10–15, in the reviews it should not be more than 50–60.

The long (“–”) and short (“-”, in multiple part word) dashes should be distinguished. All syntax signs should be followed by space. To enter a dash press Ctrl + hyphen at the top right on the right (digital) keypad, to enter a hyphen press a sign on the base or on the right numeric keypad.

7. The words of *Table 1* should be written in light italic and placed at the left above the table. The next line should contain the topical name of the table (in bold lower case letters) with central levelling; the table cells should not be shaded. The decoding of symbols and/or acronyms given in the table should be done by Note: (started from the upper case letter and written in bold font), which should

be placed under the left lower corner of the table. The note text should not be underlined. If the table cell(s) does not contain any data the long dash “–” should be placed (no short dash “-” should be placed). The text itself of the note should be light, without underscores. At the end of the Note no point is places.

All formulas should be typed in a mathematical editor Word MS Equation. Formulas should be written in regular font at the right margin of the manuscript, and enclosed in parentheses. Each table and each figure should be on separate pages.

8. All graphs and diagrams in the picture are accepted in black – white or colour and they should be done applying MS Excel or MS Word diagrams. Color graphics and illustrations are reproduced in the magazine. In all cases, charts and graphs should be placed on a white field. The grey or colour scale pictures and photographs of good clarity and contrast and resolution of 300 pixels/inch at least should be saved in tiff/jpeg/png/gif format and attached as separate files (pictures should not be placed just into the Word document!). Mark for the maker-up the top and bottom of the photo if it may be difficult for layout. It is recommended not to overload pictures with inscriptions in picture field: it is preferable to number different elements of image and decode these numbers in the picture underneath text. Similar fragments of the picture should be marked by lower case Cyrillic letters: *a, б, в* etc.; picture files can be compressed by common used archive software. All inscriptions on pictures, graphs and diagrams (including coordinate axis inscriptions) should be done in Russian only. Decimal fractions in the coordinate axes and on the pitch of the pattern are separated by commas, not by a point. The text reference to the pictures and tables should be as follows: Fig. 4 or Table 2.

9. LITERATURE REFERENCES should be placed after the body text and formatted as the numbered list of bibliography references in the reference **order in the body text of the paper irrespectively** to their language of quoting or inscription. In case of four and more authors only 3 first authors should be written and «et al» should be added. Than the title of paper and bibliography data should be provided. The name of periodical publication (journal) or compendium should be preceded by // (double slash). Journals should be named according to common used acronyms; monographs and compendium names should be given in full.

Started from 2016, a simplified design of the bibliographic description of literature references, adopted in Russian academic journals, was introduced.

After the name of journal the year, volume (bold regular font, “Vol!” should not be written), number of issue (no brackets), initial and final page numbers of quoted paper (separated by long dash and without spacing) should be given. The name of monograph, separate report, dissertation etc. should be followed by the place of publishing, publisher or organization, and the year of publication Italics and bold are not used for the references.

Please, follow to the examples below:

1. Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А. и соавт. Лучевая терапия рака пищевода // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1996. Т. 41. № 6. С. 14–17.
2. Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А., Коломийцев Н.П. Стресс при подготовке статей. – СПб.: Медицина. 2000. 820 с.
3. Лягинская А.М., Романова Л.К., Покровская М.С. Опасности облучения плода // В сб.: «Репродуктивное здоровье женщины и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением». Под. ред. М.Я. Федорова, В.И. Краснопольского. – М.: Медицина. 1997. С. 246–260.
4. Караваев П.И. Топометрическая подготовка онкологических больных к конформному облучению. – М.: Автореф. дис. докт. мед. наук. 2007. 32 с.
5. Akiyama M. Role of somatic mutations for risk evaluation // In: Proc. of Fukui Workshop on Health Risks: Perspectives. Ed. by T. Sugahara, K. Torizuka, S. Kobayashi, Y. Ishii. Kyoto: Health Research Foundation. 1992. P. 172–175.
6. Author A.A., Author B.B., Author C.C. et al. Radiation and health // Lancet. 1999. Vol. 109. Suppl. 3. № 5, P. 2–5.
7. Otake M., Schull W. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed atomic bomb survivors. TR 6–92. Hiroshima: RERF. 1992. 87 pp.
8. World Health Organization. Environmental Health Criteria *2.5, Selected Radionuclides. Geneva: WHO, 1983, 234 pp.

For citations from the Internet, the same rules are applied. However, it is necessary to indicate the date of access to electronic resources as the existence of most websites is limited.

If there is DOI pointer, it should be brought immediately after the end of the bibliographic data for a specific literary reference.

When referencing to our journal it is necessary to write its volume referenced. Please, see below volume numbers according to years: 1980 – Vol. 26; 2008 – Vol. 53; ... 2016 – Vol. 61; 2017 – Vol. 62.

10. In accordance with the requirements of Scopus after the main list of literature on a separate page there is an English text:

- 1) Initials and surname of authors;
- 2) Name of article in lower-case type (all words in the English name of articles should be named with an upper-case except prepositions, links and articles);
- 3) Three lines below – key words in English:
Keywords: [*in light italic font*] (in English)
- 4) Abstract in English and literal compliance between Russian and English abstracts are not required.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

5) Name of each author, position, academic degree, academic title, membership in international professional associations and organizations. For example:

L.K. Petrov – Deputy Director, Corr. Member of RAS, Prof., D. Sc. Med., UNSCEAR Member

6) Name of the institution

7) In connection with the inclusion of the journal in the Scopus bibliographic database at the end of the article the same list of sources is given, only Russian-language publications are given in English translation.

Example of REFERENCES in the Vancouver style:

Articles in journals

1. Standard journal article

List the first six authors followed by et al. (Note: NLM now lists all authors.);

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):284-7.

More than six authors:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.

Optional addition of a database's unique identifier for the citation:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):284-7. PubMed PMID: 12140307.

Foroghian F, Yeh S, Faia LJ, Nussenblatt RB. Uveitic foveal atrophy: clinical features and associations. *Arch Ophthalmol.* 2009 Feb;127(2):179-86. PubMed PMID: 19204236; PubMed Central PMCID: PMC2653214.

Optional addition of a clinical trial registration number:

Trachtenberg F, Maserejian NN, Soncini JA, Hayes C, Tavares M. Does fluoride in compomers prevent future caries in children? *J Dent Res.* 2009 Mar;88(3):276-9. PubMed PMID: 19329464. ClinicalTrials.gov registration number: NCT00065988.

2. Organization as author

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40(5):679-86.

3. Both personal authors and organization as author (List all as they appear in the byline)

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2003;169(6):2257-61.

Margulies EH, Blanchette M; NISC Comparative Sequencing Program, Haussler D, Green ED. Identification and characterization of multi-species conserved sequences. *Genome Res.* 2003 Dec;13(12):2507-18.

4. No author given

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002;325(7357):184.

All variants of the list of references can be found on the website of the journal «Medical Radiology and Radiation Safety» in the column «Rules for authors». Journal website: <http://www.medradiol.ru> or Samples of Formatted References for Authors of Journal Articles https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Check accuracy of translation of full names of authors, article titles and publications in the PubMed database or in

the originals of publications. If they are not available, use the translator in the Google search engine.

In order to send the materials to the editorial board via email, it is recommended to create a separate folder with the files of the article (.doc format) and the images (formats gif / tiff / png / jpeg). You should compress your files to the ZIP/RAR format and send them as one document.

11. There are accepted abridgements, acronyms and symbols that correspond to existing standards. Other abridgements are permitted. Please, note the absence of dots after the majority of abridgements.

General: year – y. (with dot); years – yy. (with dot); thousand – th. (with dot); absolute unit – abs. unit; units – u.; that is – i.e.; and so on – etc.; part – p.; volumetric percentage – vol. % (with dot); month – mo; week – wk; day – d; hour – h; minute – min; second – s; kilogram – kg; gram – g; milligram – mg; microgram – µg; litre – L; millilitre – mL; microliter – µL; kilometre – km; metre – m; centimetre – cm; millimetre – mm; micrometre – µm; nanometre – nm; billion – bn; million – mn; temperature – 42 °C or 315 K (separately from the number as same as percentage, %); pascal – Pa; kilohm – kOhm; volt – V; kilovolt – kV; amper – A; milliamper – mA; fractions like nmol/L, mg/kg, MBq/km² are written with dash.

ICRP – International Commission on Radiological Protection; ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements; IAEA – International Atomic Energy Agency; UNSCEAR – United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; CI – Confidence Interval.

Radiation physics: becquerel – Bq; megabecquerel – MBq; gray – Gy; application of non-SI units of radioactivity, curie (Ci), millicurie (mCi), microcurie (µCi) is not recommended; sievert – Sv, millisievert – mSv; tesla – T; electronvolt – eV, kiloelectronvolt – keV, megaelectronvolt – MeV; radionuclide symbols are written as ¹³⁷Cs, ^{99m}Tc (“m” is Latin!) or cesium – 137, technetium – 99m but not like Cs¹³⁷, Tc^{99m}; gama radiation, beta particles, alpha particles – Greek letters are permitted; potential on X ray tube in peak kilovolts – kVp; half attenuation layer – HAL; 6 MV bremsstrahlung radiation but bremsstrahlung radiation of 6 MeV maximum energy; photoelectric multiplier – PEM; semiconductor detector – SCD; thermoluminescent dosimeter – TLD; IR – infrared; UV – ultraviolet; HF – high frequency; UHF – ultrahigh frequency; nuclear power plant – NPP.

Diagnostic radiology: USI – ultrasound imaging; MRI – magnetic resonance imaging; MRS – magnetic resonance spectrometry; ESR – electron spin resonance; X-ray CT – computer tomography (X ray computer tomography); digital subtraction angiography – DSA; X ray image amplifier (IA); devices with charge sensitive response – CCD (for instance, digital X ray detector with CCD matrix); metal – oxide – semiconductor – MOS (for instance, MOS capacitor); electronic optical transformer – EOT; exposition is measured in mAs; picture archive and communication system – PACS.

Nuclear medicine: single photon emission computer tomography – SPECT; combined SPECT – CT scanner;

positron emission tomography – PET; radioimmunological assay – RIA; gamma camera, gamma tomography machine; radionuclide diagnosis – RND; radionuclide therapy – RNT; radiopharmaceutical agent – RPA, modulation transfer function – MTF; spatial resolution is measured in mm of FWHM (full width at half maximum of sensitivity function peak for point radiation source); fluoride desoxyglucose – FDG.

Radiobiology: relative biological efficiency – RBE; linear energy transfer – LET; cumulative radiation effect – CRE; oxygen amplification factor – OAF; deoxyribonucleic acid – DNA; ribonucleic acid – RNA; linear quadratic model – LQM; lethal dose – LD; acute radiation syndrome – ARS, chronic radiation disease – CRD.

Radiation therapy: radiation therapy – RT; intraoperational radiation therapy – IORT; intensity modulated radiation therapy and image guided radiation therapy – IMRT and IGRT; total focal dose – TFD; single focal dose – SFD; source to skin distance – SSD; multileaf collimator – MLC; dose – time fractionation factor – DTF; dose – volume histogram – DVH. It is not recommended to use centigray (cGy) and centisievert (cSv) units, Gy and Sv or mGy and mSv should be used instead.

Radiation safety: radiation safety – RS; radioactive waste – RW; minimal significant activity (at the workplace) – MSA; radiation accident – RA; radiation safety standards – RSS; sanitary rules and norms – SRN; ionizing radiation source – IRS.

General medicine: central nervous system – CNS; arterial tension – AT; ischemic cardiac disease – ICD; circulated blood volume – CBV; erythrocyte sedimentation rate – ESR; electrocardiogram – ECG; red bone marrow – RBM; blood-brain barrier – BBB; gastrointestinal tract – GL; myocardial infarction – MI; prostate specific antigen – PSA.

Non-standard acronyms should be avoided, when authors consider them as common used but they are not familiar to the journal audience majority. The abridgement should be introduced in brackets only at first inclusion of this term in the abstract and/or in the paper body text. The application of any (even common used) acronyms is not permitted in the title of paper.

The use of abbreviations in the title of the article is unacceptable, except for clumsy standard ones, for example, SPECT/CT, PET/MRI, UNSCEAR and others. The total number of abbreviations in the article should not be more than five.

12. Leave only significant numbers. For example, if the expected number of cases is 7.2, and there were only 11 observed cases, their ratio is expressed as 1.53 or even 1.5, but not as 1.5277. Please indicate no more than two figures in the decimal point for the measurement results. In the standard deviation or error of the mean there should be not more decimal places than the average. For statistical processing please explain whether it is a standard deviation or standard error (error) average. Specify the name of the statistical criterion for judging the authenticity.

“Single” numbers up to 10 are recommended to write in words, rather than in numbers.

13. The style of the paper material presentation should correspond to generally accepted literature language norms. Please, read thoroughly the paper text before dispatching it to the journal and correct all revealed mistakes.

* * *

The magazine “Medical Radiology and Radiation Safety”, published since 1956 and distributed by subscription as well as through the Chamber of Books, is an open scientific journal and is included in the Russian High Attestation Commission list of scientific journals recommended for publications of the research results.

In addition, the journal was listed in the Russian Science Citation Index (RSCI), hosted on the platform of the Web of Science database, and international bibliographic database Scopus.

Editorial board of the journal informs that it is not responsible for the information presented by the authors referring to state-secret information or to the information of restricted distribution, as well as confidential information of scientific and technological advances which may be the subject of an invention or know-how.

In case of any difficulties of the paper formatting, please, take the recent year issue of the journal as the template or call to editors: telephone number: +7(499) 190 9551.