

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**

---

**2019**

**Том 64**

**№ 5**

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.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, проф. РАН;  
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**

Заведующая редакцией Э.С. Зубенкова  
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко  
Технический редактор В.В. Колесниченко

## Адрес редакции журнала:

123182, 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 03.10.2019. Формат 60 × 88/8

Печать офсетная. 11,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123182, 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. Sci. Med., Prof.**

## Editorial Board:

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

## Editorial Council:

S. S. Aleksanin – Dr. Sci. Med., Prof.; M. I. Balonov – Dr. Sci. Biol., Prof.;  
A. J. Gonzalez – Academician, Member of the IAEA; M. V. Zabelin – Dr. Sci. Med., Prof.;  
V. K. Ivanov – Dr. Sci. Tech., Prof., Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection,  
Corresponding Member of RAS, L. A. Ilyin – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS;  
P. K. Kazymbet – Dr. Sci. Med., Prof., Kazakhstan; N. M. Oganessian – Dr. Sci. Med., Prof., Armenia;  
M. Pinak – Member of the IAEA; A. V. Rozhko – Dr. Sci. Med., Associate Prof., Belarus; V. A. Saenko – Dr. Sci. Biol., Associate Prof., Japan

**All articles in the journal are printed free of charge**

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

## Address of Editorial Board:

46, Zhivopisnaya st., 123182, 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 03.10.2019. Format 60 × 88/8

Offset printing. 11,0 printed sheets. 1000 copies. Order #

Printed by SRC-FMBC.

123182, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

## СОДЕРЖАНИЕ № 5 – 2019

- РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ 5 **Увеличение содержания внеклеточной ядерной и митохондриальной ДНК в моче крыс после рентгеновского облучения или введения блеомицина**  
*Г.М. Минкабирова, С.А. Абдуллаев*
- РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ 9 **Оценка радиационной обстановки в районе расположения судоремонтных предприятий, осуществляющих утилизацию судов с ядерной энергетической установкой**  
*Н.К. Шандала, Д.В. Исаев, А.В. Титов, В.В. Шлыгин, Ю.С. Бельских, В.Г. Старинский, Р.А. Старинская, М.В. Зуева, Л.А. Ильин, А.М. Лягинская*
- 15 **К разработке новых редакций норм радиационной безопасности и основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности**  
*А.В. Симаков, Ю.В. Абрамов*
- РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА 20 **Особенности формирования онкогематологических заболеваний в отдаленные сроки после перенесенной острой лучевой болезни**  
*Л.А. Суворова, И.А. Галстян, Н.М. Надежина, В.Ю. Нугис, М.Г. Козлова, И.Е. Андрианова, В.Н. Мальцев, Б.Б. Мороз*
- ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА 28 **Компьютерная томография в диагностике различных форм амиодарон-индуцированной легочной токсичности**  
*Н.С. Яковлева, В.И. Амосов, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, В.А. Ратников*
- ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА 35 **Изучение фармакокинетики нового радиофармацевтического препарата на основе меченной технецием-99m производной глюкозы**  
*Р.В. Зельчан, И.Г. Синилкин, А.А. Медведева, О.Д. Брагина, В.И. Чернов*
- РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ 42 **High-Intensity Bremsstrahlung of Electron Accelerator in Photoneutron and Radioisotopes Production for Medicine**  
*Yu.A. Kurachenko, H.A. Onischuk, Eu.S. Matusevich, V.V. Korobeynikov*
- 48 **Производство фотонейтронов и радиозотопов для медицины тормозным излучением на промышленных электронных ускорителях**  
*Ю.А. Кураченко, Е.А. Онищук, Е.С. Матусевич, В.В. Коробейников*
- ОБЗОР 54 **Лучевая нагрузка на медицинский персонал, сопровождающий пациента при близкофокусной рентгенотерапии детей**  
*С.А. Смолин*
- 58 **Актуальные проблемы и перспективы применения методов ядерной медицины в диагностике и лечении гепатоцеллюлярной карциномы: аналитический обзор**  
*А.Ю. Бушманов, О.Е. Клементьева, А.А. Лабушкина, А.В. Тултаев, В.Н. Корсунский, О.В. Кузнецова*
- ДИСКУССИЯ 69 **Этико-правовые аспекты регулирования геномных исследований в международной и российской практике**  
*П.А. Калининченко, Д.В. Пономарева*
- 71 **Legal Aspects of Evaluating the Genetic Consequences of Medical Exposure**  
*A.S. Samoylov, E.V. Goloborodko, T.A. Astrelina, E.V. Dedova, I.V. Chukovskaya, T.V. Gubaeva*
- 73 **Правовые аспекты оценки генетических последствий воздействия медицинского облучения**  
*А.С. Самойлов, Е.В. Голобородько, Т.А. Астрелина, Е.В. Дедова, И.В. Чуковская, Т.В. Губаева*
- В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ 76 **Брахитерапия местнораспространенного рака шейки матки: методические аспекты**  
*О.А. Кравец, А.В. Дубинина, Е.В. Тарачкова, О.В. Козлов, Е.А. Романова*
- ХРОНИКА 81 **Итоги 66-й сессии научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 10–14 июня 2019 г.)**  
*В.В. Уйба, А.В. Аклеев, Т.В. Азизова, В.К. Иванов, Л.А. Карпикова, С.М. Киселев, С.Г. Михеенко, С.А. Романов, Р.М. Тахауов, В.Ю. Усольцев, С.М. Шинкарев*

## CONTENTS No. 5 – 2019

RADIATION BIOLOGY	5	<b>Increase of Cell-Free Nuclear and Mitochondrial DNA Content in the Urine of Rats after X-ray Irradiation or Bleomycin Administration</b> <i>G.M. Minkabirova, S.A. Abdullaev</i>
RADIATION SAFETY	9	<b>Radiation Survey in the Vicinity of the Shipyards Involved in Decommissioning and Dismantlement of Nuclear Ships</b> <i>N.K. Shandala, D.V. Isaev, A.V. Titov, V.V. Shlygin, Y.S. Belskikh, V.G. Starinskiy, R.A. Starinskaya, M.V. Zueva, L.A. Ilyin, A.M. Lyaginskaya</i>
	15	<b>Radiation Safety Standards and Basic Health Rules for Radiation Safety: Proposal on the Development of New Versions</b> <i>A.V. Simakov, Yu.V. Abramov</i>
RADIATION MEDICINE	20	<b>Characters of Oncohematological Disease Formation in Long Terms after Acute Radiation Sickness</b> <i>L.A. Suvorova, I.A. Galstian, <u>N.M. Nadejina</u>, V.Yu. Nugis, M.G. Kozlova, I.E. Andrianova, V.N. Maltsev, B.B. Moroz</i>
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	28	<b>Computed Tomography in the Diagnosis of Various Forms of Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity</b> <i>N.S. Yakovleva, V.I. Amosov, A.A. Speranskaia, V.P. Zolotnitskaia, V.A. Ratnikov</i>
	35	<b>Study of Pharmacokinetics of a New Radiopharmaceutical on the Basis of Technetium-99m Labeled Glucose</b> <i>R.V. Zelchan, I.G. Sinilkin, A.A. Medvedeva, O.D. Bragina, V.I. Chernov</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	42	<b>High-Intensity Bremsstrahlung of Electron Accelerator in Photoneutron and Radioisotopes Production for Medicine</b> <i>Yu.A. Kurachenko, H.A. Onischuk, Eu.S. Matusevich, V.V. Korobeynikov</i>
	48	<b>High-Intensity Bremsstrahlung of Electron Accelerator in Photoneutron and Radioisotopes Production for Medicine (In Russian)</b> <i>Yu.A. Kurachenko, H.A. Onischuk, Eu.S. Matusevich, V.V. Korobeynikov</i>
REVIEW	54	<b>Radiation Exposure of Medical Personnel Accompanying the Patient during the Procedure of Superficial X-Ray Therapy of Children</b> <i>S.A. Smolin</i>
	58	<b>Actual Problems and Perspectives of the Application of Nuclear Medicine Techniques in the Diagnostic and Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Analytical Review</b> <i>A.Y. Bushmanov, O.E. Klementyeva, A.A. Labushkina, A.V. Tultaev, V.N. Korsunskiy, O.V. Kuznetsova</i>
DISCUSSION	69	<b>Ethical and Legal Aspects of Regulating Genomic Research in International and Russian Practice</b> <i>P.A. Kalinichenko, D.V. Ponomareva</i>
	71	<b>Legal Aspects of Evaluating the Genetic Consequences of Medical Exposure</b> <i>A.S. Samoylov, E.V. Goloborodko, T.A. Astrelina, E.V. Dedova, I.V. Chukovskaya, T.V. Gubaeva</i>
	73	<b>Legal Aspects of Evaluating the Genetic Consequences of Medical Exposure (In Russian)</b> <i>A.S. Samoylov, E.V. Goloborodko, T.A. Astrelina, E.V. Dedova, I.V. Chukovskaya, T.V. Gubaeva</i>
MEDICAL PRACTICE ISSUE	76	<b>Brachytherapy for Locally Advanced Cervix Cancer (Methodological Aspects)</b> <i>O.A. Kravets, A.V. Dubinina, E.V. Tarachkova, O.V. Kozlov, E.A. Romanova</i>
CHRONICLE	81	<b>Results of the 66-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 10–14 June, 2019)</b> <i>V.V. Uyba, A.V. Akleyev, T.V. Azizova, V.K. Ivanov, L.A. Karpikova, S.M. Kiselev, S.G. Mikheyenko, S.A. Romanov, R.M. Takhauov, V.Yu. Usoltsev, S.M. Shinkarev</i>

**Г.М. Минкабирова, С.А. Абдуллаев****УВЕЛИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЯДЕРНОЙ И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В МОЧЕ КРЫС ПОСЛЕ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ ИЛИ ВВЕДЕНИЯ БЛЕОМИЦИНА**

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия. E-mail: saabdullaev@gmail.com

Г.М. Минкабирова – м.н.с.; С.А. Абдуллаев – н.с., к.б.н

**Реферат**

**Цель:** Исследование содержания внеклеточной митохондриальной ДНК (вк-мтДНК) и внеклеточной ядерной ДНК (вк-ядДНК) в моче крыс, подвергнутых воздействию ионизирующего излучения или цитостатического препарата блеомицина.

**Материал и методы:** В экспериментах использовались самцы крыс линии Wistar 3-месячного возраста с массой тела 250 г. Облучение крыс проводили на рентгеновской установке в дозах 3, 5 и 8 Гр. Блеомицин вводили внутривентриально в концентрациях 3, 7, и 10 мг/кг. Анализы содержания вк-мтДНК и вк-ядДНК проводили методом ПЦР в режиме реального времени.

**Результаты:** Результаты анализов показали увеличение уровня количества фрагментов вк-ядДНК и вк-мтДНК в моче крыс после их облучения. Показано, что содержание вк-ядДНК и вк-мтДНК в моче имеет линейную зависимость от дозы рентгеновского излучения. Так, максимальное количество копий мтДНК и яДНК регистрировалось на 12–24-е часы после воздействия. Количество продуктов ПЦР-амплификации вк-мтДНК в 2–3 раза выше по сравнению с вк-ядДНК. Данные анализов содержания вк-ядДНК и вк-мтДНК в моче у крыс после введения блеомицина также показали повышенные их уровни по сравнению с контрольными животными. Показано, что содержание вк-ядДНК и вк-мтДНК имеет линейную зависимость от дозы химиотерапевтического препарата.

**Выводы:** Таким образом, показана возможность преодоления у животных вк-мтДНК и вк-ядДНК трансрэнального (почечного) барьера и перехода их в мочу после рентгеновского облучения, а также после введения блеомицина. Обнаружена дозовая зависимость выявленных эффектов.

Повышенное содержание внеклеточной ДНК в моче можно рассматривать как потенциальный биомаркер для оценки уровня генотоксического груза при радиационном поражении организма, а также при воздействии других генотоксических агентов.

**Ключевые слова:** внеклеточная ДНК в моче, рентгеновское облучение, блеомицин, крысы

Поступила: 14.08.2018. Принята к публикации: 10.07.2019

**Введение**

Исследования по выявлению молекулярных биомаркеров в биологических жидкостях для неинвазивной диагностики различных патологий являются актуальными. Количественные и структурные изменения циркулирующей внеклеточной ДНК (вк-ДНК) в плазме/сыворотке можно рассматривать в качестве прогностического и диагностического биомаркера при различных патологиях человека [1]. Исследования циркулирующей в биологических жидкостях вк-ДНК как потенциального биомаркера для оценки лучевой реакции животных и человека также остаются достаточно актуальными. Так, в ряде исследований было показано, что в плазме/сыворотке грызунов, подвергнутых воздействию ионизирующего излучения, обнаруживаются повышенные уровни циркулирующих внеклеточных митохондриальной ДНК (вк-мтДНК) и ядерной ДНК (вк-ядДНК) [2, 3]. В процессе проведения химиолучевой терапии опухолей выявлено повышение содержания циркулирующих вк-мтДНК и вк-ядДНК в плазме/сыворотке пациентов [4, 5].

Благодаря уникальной характеристике мтДНК, ее повышенной чувствительности к стрессовым воздействиям, эта нуклеиновая кислота представляется более привлекательным биомаркером для оценки лучевой реакции организма. Так, ранее было показано, что в плазме крови облученных мышей и у больных раком легких после завершения лучевой терапии содержание циркулирующей вк-мтДНК значительно выше относительно содержания вк-ядДНК. При этом часть фрагментов вк-мтДНК, регистрируемых в плазме облученных мышей и в плазме пациентов, содержат мутации

[4, 6, 7]. Повышенное поступление циркулирующей вк-ДНК из клеток тканей в кровотоки облученных животных свидетельствует о радиационно-индуцированном усилении клеточной гибели [6, 7]. Известен также ряд фармакологических препаратов, вызывающих клеточную гибель путем повреждения и модификации ДНК. Некоторые из них используются при химиотерапии злокачественных опухолей [8, 9]. Циркулирующие фрагменты вк-мтДНК и вк-ядДНК, поступающие в кровоток у животных, возможно, подвергаются нуклеазной деградацией, но определенная ее часть, защищенная от действия нуклеаз, может оказаться в моче как трансрэнальная ДНК [10].

Моча является традиционно широко используемым материалом, который содержит огромное разнообразие продуктов метаболизма, чрезвычайно удобным для поиска специфических биомаркеров для диагностики различных патологий [11]. Исследования вк-мтДНК и вк-ядДНК в моче для прогностической и диагностической оценки патологии имеют очевидные преимущества относительно исследований с использованием плазмы/сыворотки крови [10, 12]. В настоящее время качественные и количественные изменения яДНК в моче регистрируются у онкологических больных. Так, недавно появилось сообщение об обнаружении измененной мтДНК в моче пациентов с уротелиальной карциномой [13]. ДНК в моче беременных женщин позволяет определять пол ребенка и диагностировать наличие патологии [14]. Результаты недавнего нашего исследования показали, что в моче у облученных в дозах 3 и 5 Гр крыс наблюдается резкое пострадиационное увеличение количества копий вк-ядДНК и вк-мтДНК [15].

Поэтому настоящее исследование посвящено изучению пострадиационного изменения содержания вк-яДНК и вк-мтДНК в моче крыс как облученных в широком диапазоне доз, так и после введения животным клинически применяемых доз блеомицина, химиотерапевтического препарата ДНК-тропного воздействия.

### Материал и методы

В работе использовались самцы крыс линии Wistar 3-месячного возраста с массой тела 250 г, полученные из питомника филиала Института биоорганической химии РАН (г. Пущино). В процессе эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН. Сбор мочи проводили у крыс, размещенных индивидуально в метаболические клетки (Hatteras Instruments, Cary, NC), снабженных стеклянными контейнерами. На дно контейнера вносили небольшое количество раствора 0,1 моль/л ЭДТА-Na<sub>2</sub>. Во всех случаях сбор мочи проводили в вечернее время, начиная с 18.00 ч, при комнатной температуре (22 ± 2 °С) в течение 5,5–6,0 ч до 5,0 мл объема жидкости в контейнере. Мочу отбирали у крыс перед облучением (контрольный сбор мочи) и через 6, 12, 24, 72 ч после облучения.

Облучение животных проводили в центре коллективного пользования – Группе источников излучений Института биофизики клетки РАН на терапевтической рентгеновской установке РТУ-12 (280 кВ, 20 мА), с фильтрами 1 мм Al и Cu при мощности дозы 1 Гр/мин. Другой экспериментальной группе животных вводили внутривентриально препарат блеомицин. Сбор мочи осуществляли перед введением блеомицина (контрольный сбор мочи) и через 6, 12, 24, 72, 240 ч после их обработки. Образцы мочи подвергали центрифугированию (3000×g, 10 мин) и затем замораживали при –20 °С до выделения ДНК. Облучение крыс проводили при дозах 3, 5 и 8 Гр. Введение препарата блеомицина проводили в дозах 3, 7 и 10 мг/кг.

ДНК из образцов мочи экстрагировали на микроколонках компании Promega Wizard Plus Minipreps DNA Purification System (США) согласно инструкциям производителя. Количественное содержание общей ДНК определяли по реакции с Pico Green согласно протоколу производителя (Molecular Probes, Eugene, OR) и последующей регистрацией флуоресценции на приборе Tecan Infinite-200 (Австрия). Анализ содержания яДНК и мтДНК был проведен количественным методом ПЦР в реальном времени с использованием технологии TaqMan на приборе Prism 7500 (Applied Biosystems, США). Эффективность реакции ПЦР для амплификации яДНК и мтДНК измеряли с использованием стандартных кривых, используя серии разведений с 20, 10, 5, 2, 1, и 0,1 нг общей ДНК печени крыс на реакцию.

В качестве основы для количественного анализа числа копий яДНК и мтДНК использовали пороговое значение цикла (Ct). Анализ ПЦР проводили в трех повторностях для каждого образца ДНК. Для амплификации гена тРНК (73 п. о.) мтДНК использо-

вали следующие праймеры: forward 5'- AAT GGT TCG TTT GTT CAA CGA TT-3'; reverse 5'- AGA AAC CGA CCT GGA TTG CTC-3'; зонд – R6G-AAG TCC TAC GTG ATC TGA GTT-RHQ1. Для амплификации гена GAPDH (80 п. н.) яДНК были использованы следующие праймеры: forward 5'- TGG CCT CCA AGG AGT AAG AAA C-3'; reverse 5'-GGC TCT CTC CTT GCT CTC AGT ATC -3'; зонд – FAM-CTG GAC CAC CCA GCC CAG CAA-RTQ1. Праймеры и зонды для мтДНК и яДНК были выбраны с использованием базы данных BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) по последовательностям, не допускающим коампликации NUMT-псевдогенов в яДНК [16].

Циклы ПЦР были следующими: 5 мин при 95 °С с последующими 40 циклами (95 °С в течение 30 с, отжиг и удлинение при 60 °С в течение 1 мин). Для каждого варианта эксперимента данные представлены в виде средней величины (для 8 животных) и стандартной погрешности среднего значения (± SEM). Статистические различия между показателями, выявленными у интактных животных и в различные сроки после их облучения и введения блеомицина, оценивали с использованием t-теста Стьюдента по стандартной программе GraphPad Prism (версия 5.0). Различие считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты анализов изменения содержания вк-мтДНК и вк-яДНК в моче крыс, собранных до и после их облучения (в дозах 3, 5 и 8 Гр) в разные сроки пострадиационного времени (от 6 до 72 ч) представлены на рис. 1. Эти результаты показывают, что уровни вк-мтДНК и вк-яДНК в моче облученных крыс существенно изменяются в зависимости от дозы облучения и пострадиационного времени. Видно, что содержание вк-мтДНК и вк-яДНК в моче после облучения статистически значимо возрастает, достигая максимума на 12–24-е часы пострадиационного времени. При этом одинаковая зависимость изменения содержания вк-мтДНК и вк-яДНК в моче в пострадиационный период характерна при облучении крыс во всех исследуемых дозах (рис. 1а–б). В последующие же сроки после облучения (72 ч) наблюдалось значительное понижение количества копий как вк-мтДНК, так и вк-яДНК в моче этих крыс. Зависимости количества вк-мтДНК и вк-яДНК от дозы облучения крыс описывались линейными функциями (рис. 1в).

На рис. 2 показаны результаты количественного анализа содержания внеклеточной яДНК и мтДНК в образцах мочи в разные сроки и дозы после внутривентриального введения крысам блеомицина. Результаты данных исследований показывают, что после внутривентриального введения крысам блеомицина также происходит увеличение содержания фрагментов внеклеточной мтДНК и яДНК, однако менее выраженное по сравнению с экспериментами по облучению крыс. Видно, что статистически значимое повышение содержания вк-ДНК в моче крыс происходит по мере нарастания дозы введенного блеомицина. Так, максимальное количество копий мтДНК и

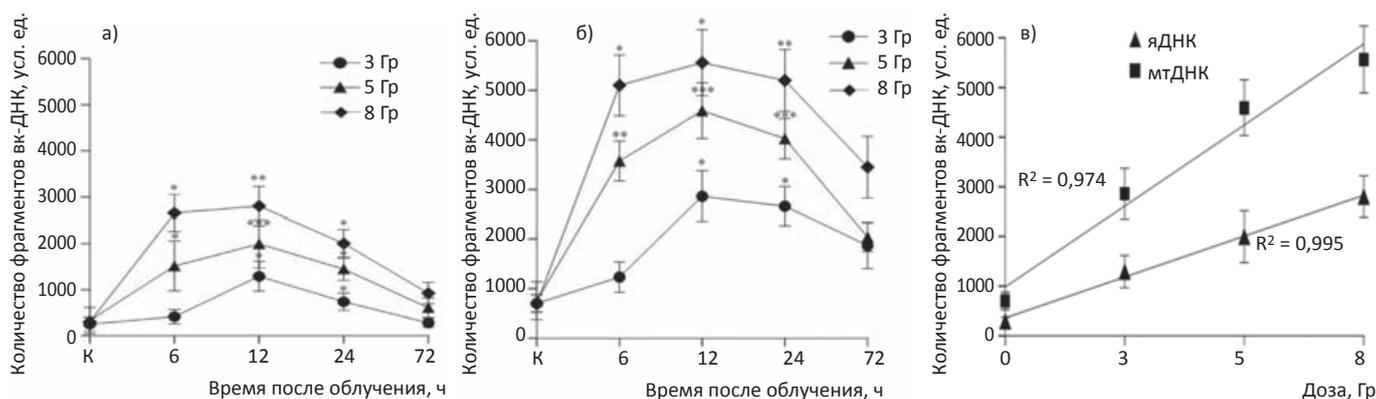


Рис. 1. Содержание фрагментов внеклеточной ДНК в моче крыс до и после воздействия рентгеновского излучения в дозах 3, 5 и 8 Гр. (а) – содержание фрагментов вк-ядНК; (б) – содержание фрагментов вк-мтДНК; (в) – содержание фрагментов вк-ДНК в зависимости от дозы облучения (12 ч); К – контроль (до облучения). Данные представлены в виде среднего значения ± SEM (n = 8). Статистическая значимость была установлена на уровне  $p < 0,05$  (\*),  $p < 0,01$  (\*\*),  $p < 0,001$  (\*\*\*),  $p < 0,05$  считалось статистически значимым различием

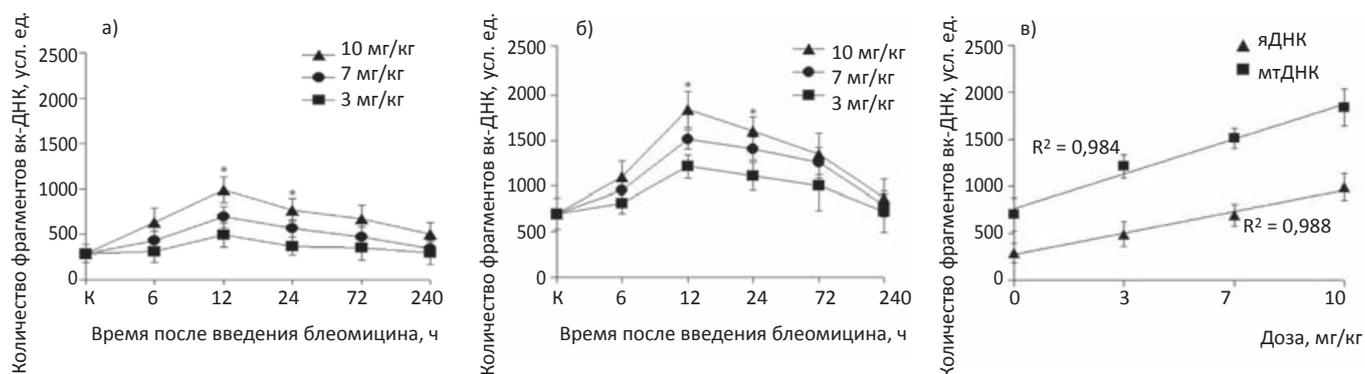


Рис. 2. Содержание фрагментов внеклеточной ДНК в моче крыс до и после введения блеомицина в дозах 3, 7 и 10 мг/кг. (а) – содержание фрагментов вк-ядНК; (б) – содержание фрагментов вк-мтДНК; (в) – содержание фрагментов вк-ДНК в зависимости от дозы введения блеомицина (12 ч); К – контроль (до введения препарата). Данные представлены в виде среднего значения ± SEM (n = 8),  $p < 0,05$  (\*) считалось статистически значимым

ядНК регистрировалось на 12–24-е часы после введения препарата. Показано, что содержание вк-ядНК и вк-мтДНК в моче крыс имеет линейную зависимость от дозы блеомицина (рис. 2в). Количество продуктов ПЦР-амплификации вк-мтДНК выше по сравнению таковым вк-ядНК. Можно предполагать, этот результат обусловлен тем, что циркулирующая вк-мтДНК по сравнению с вк-ядНК больше подвержена деградации как в кровотоке, так и после преодоления почечного барьера. Установлено, что циркулирующая вк-ядНК в плазме/сыворотке находится в составе нуклеосом, и, очевидно, больше защищена от нуклеазной деградации, в отличие от вк-мтДНК [17].

Тем не менее, более повышенный уровень вк-мтДНК, по сравнению с вк-ядНК, сохраняется в моче крыс в течение довольно продолжительного пострадиационного времени, а также в группе животных после введения блеомицина. Поэтому увеличение количественного содержания вк-мтДНК в моче крыс после их обработки можно рассматривать как более чувствительный потенциальный биомаркер, характеризующий активацию клеточной гибели в тканях этих животных.

Повышенный уровень вк-мтДНК по сравнению с вк-ядНК в моче крыс, наблюдаемый после облуче-

ния и введения блеомицина, возможно, обусловлен не только активацией апоптоза клеток [17, 18], но и митофагией – селективным удалением поврежденных митохондрий, сопряженным с аутофагией [19, 20].

### Закключение

Результаты проведенного исследования показывают, что количественные изменения вк-ядНК и вк-мтДНК в моче крыс характеризуются линейной зависимостью от дозы рентгеновского облучения, а также от дозы химиотерапевтического препарата блеомицина. Данные исследования содержания циркулирующих внеклеточных нуклеиновых кислот в моче открывают новые возможности рассматривать их как потенциальные биомаркеры для неинвазивной оценки развития лучевой реакции организма и генотоксического действия средств химиотерапии опухолей.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-34-00832.

**Для цитирования:** Минкабирова Г.М., Абдуллаев С.А. Увеличение содержания внеклеточной ядерной и митохондриальной ДНК в моче крыс после рентгеновского облучения или введения блеомицина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 5–8.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-5-8

## Increase of Cell-Free Nuclear and Mitochondrial DNA Content in the Urine of Rats after X-ray Irradiation or Bleomycin Administration

G.M. Minkabirova, S.A. Abdullaev

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, Russia. E-mail: saabdullaev@gmail.com

G.M. Minkabirova – Junior Researcher; S.A. Abdullaev – Research Fellow, PhD Biol.

### Abstract

**Purpose:** To study the content of cell-free mitochondrial DNA (cf-mtDNA) and cell-free nuclear DNA (cf-nDNA) in urine of rats exposed to ionizing radiation, and after injection of a cytostatic drug bleomycin.

**Material and methods:** Wistar male rats aged 3 months were used in the experiments. Rats were irradiated at a doses of 3, 5, and 8 Gy. Bleomycin was administered intraperitoneally in concentrations of 3, 7, and 10 mg/kg. The DNA content was measured by real-time PCR.

**Results:** The results showed an increase in the level of the number of cf-nDNA and cf-mtDNA fragments in urine of irradiated rats. It was shown that the content of cf-nDNA and cf-mtDNA has a linear dependence on the X-ray dose. Thus, the maximum number of mtDNA and nDNA copies was recorded for 12–24<sup>th</sup> hours after irradiation. The number of PCR amplification products of cf-mtDNA is 2–3 times higher than those of cf-nDNA. Data analysis of the content of cf-nDNA and cf-mtDNA in rat urine after introduction of bleomycin also showed elevated levels compared with control animals. It was shown that the content of cf-nDNA and cf-mtDNA has a linear dependence on the dose of the chemotherapeutic drug.

**Conclusion:** Thus, it has been shown that it is possible to overcome the transrenal (renal) barrier in animals with cf-mtDNA and cf-nDNA and pass them into the urine after X-ray irradiation, as well as after the administration of bleomycin. The dose dependence of the identified effects was found. The increased content of cell-free DNA in the urine can be considered as a potential biomarker for assessing the level of genotoxic load during radiation damage to the body, as well as when exposed to other genotoxic agents.

**Key words:** cell-free DNA in urine, X-ray irradiation, bleomycin, rats

Article received: 14.08.2018. Accepted for publication: 10.07.2019

### REFERENCES

- Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014; 6(224). 224ra24.
- Zhang L, Zhang M, Yang S, et al. A new biosimetric method: branched DNA-based quantitative detection of B1 DNA in mouse plasma. *Br J Radiol.* 2010;83:694-701.
- Zhang M, Zhang B, Guo Y, et al. Alteration of circulating mitochondrial DNA concentration after irradiation. *Adv Exp Med Biol.* 2013;765:371-7.
- Strelkova IYu, Abdullaev SA, Snigireva GP, et al. Share of extracellular mutated mitochondrial DNA increases in plasma of lung cancer patients following radiotherapy. *Biomed Khim.* 2010;56:517-25. (in Russian).
- Sun W, Sun Y, Zhu M, et al. The role of plasma cell-free DNA detection in predicting preoperative chemoradiotherapy response in rectal cancer patients. *Oncol Rep.* 2014;31:1466-72.
- Abdullaev SA, Anishchenko ES, Gaziev AI. Mutant copies of mitochondrial DNA in tissues and plasma of X-rays exposed mice. *Radiats Biol Radioecol.* 2010;50(3):318-28. (in Russian).
- Abdullaev SA, Antipova VN, Gaziev AI. Extracellular mutant mitochondrial DNA content is sharply elevated in the blood plasma of irradiated mice. *Mol Biol (Mosk).* 2009;43(6):1063-9. (in Russian).
- Della Latta V, Cecchetti A, Del Ry S, et al. Bleomycin in the setting of lung fibrosis induction: From biological mechanisms to counteractions. *Pharmacol Res* 2015;97:122-30.
- Oberoi HS, Nukolova NV, Kabanov AV, Bronich TK. Nanocarriers for delivery of platinum anticancer drugs. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65:1667-85.
- Umansky SR, Tomei LD. Transrenal DNA testing: progress and perspectives. *Expert Rev Mol.* 2006;6:155-63.
- Bouatra S, Aziat F, Mandal R, et al. The human urine metabolome. *PLoS ONE.* 2013;8(9) e73076.
- Liu H, Ma Y, Fang F, et al. Wild-type mitochondrial DNA copy number in urinary cells as a useful marker for diagnosing severity of the mitochondrial diseases. *PLoS ONE.* 2013;8(6) e67146.
- Dasgupta S, Shao C, Keane TE, et al. Detection of mitochondrial deoxyribonucleic acid alterations in urine from urothelial cell carcinoma patients. *Int J Cancer.* 2012;131:158-64.
- Umansky SR. From transrenal DNA to stem cell differentiation: an unexpected twist. *Clinical Chem.* 2009;55:602-4.
- Abdullaev SA, Minkabirova GM, Bezlepkin VG, et al. Cell-free DNA in the urine of rats exposed to ionizing radiation. *Radiat Environ Biophys.* 2015;54:297-304.
- Malik AN, Shahni R, Rodriguez-de-Ledesma A, et al. Mitochondrial DNA as a non-invasive biomarker: accurate quantification using real time quantitative PCR without co-amplification of pseudogenes and dilution bias. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;412:1-7.
- Holdenrieder S, Stieber P. Clinical use of circulating nucleosomes. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2009;46:1-24.
- Lichtenstein AV, Melkonyan HS, Tomei LD, Umansky SR. Circulating nucleic acids and apoptosis. *Ann NY Acad Sci.* 2001;945:239-49.
- Kim I, Lemasters JJ. Mitophagy selectively degrades individual damaged mitochondria after photoirradiation. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14:1919-28.
- Zhang J. Autophagy and mitophagy in cellular damage control. *Redox Biology.* 2013;1:19-23.

**For citation:** Minkabirova GM, Abdullaev SA. Increase of Cell-Free Nuclear and Mitochondrial DNA Content in the Urine of Rats after X-ray Irradiation or Bleomycin Administration. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(5):5-8. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-5-8

**Н.К. Шандала<sup>1</sup>, Д.В. Исаев<sup>1</sup>, А.В. Титов<sup>1</sup>, В.В. Шлыгин<sup>1</sup>, Ю.С. Бельских<sup>1</sup>, В.Г. Старинский<sup>1</sup>,  
Р.А. Старинская<sup>1</sup>, М.В. Зуева<sup>2</sup>, Л.А. Ильин<sup>1</sup>, А.М. Лягинская<sup>1</sup>**

## **ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ В РАЙОНЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ СУДОРЕМОНТНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ УТИЛИЗАЦИЮ СУДОВ С ЯДЕРНОЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ УСТАНОВКОЙ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: strategik@bk.ru;  
2. Центр гигиены и эпидемиологии № 120 Федерального медико-биологического агентства, Снежногорск

Н.К. Шандала – зам. генерального директора, д.м.н.; Д.В. Исаев – н.с.; А.В. Титов – с.н.с.; В.В. Шлыгин – инженер;  
Ю.С. Бельских – м.н.с.; В.Г. Старинский – м.н.с.; Р.А. Старинская – н.с.; М.В. Зуева – главный врач;  
Л.А. Ильин – почетный президент, д.м.н., проф., академик РАН; А.М. Лягинская – г.н.с.; д.б.н., проф.

### **Реферат**

**Цель:** Изучить радиационно-гигиеническую обстановку в районе расположения судоремонтных предприятий АО «10 Ордена Трудового Красного Знамени судоремонтный завод» (АО «10 СРЗ») и СРЗ «Нерпа» филиал АО «Центр Судоремонта «Звездочка» (СРЗ «Нерпа») после завершения основного этапа утилизации атомных подводных лодок и оценить возможное воздействие проводимых работ на окружающую среду и население.

**Материал и методы:** Для исследования радиационно-гигиенической обстановки проводилась пешеходная гамма-съёмка территории с использованием портативных гамма-спектрометрических комплексов, применялись гамма-спектрометрические и радиохимические методы анализа проб окружающей среды для определения удельной активности техногенных радионуклидов.

**Результаты:** Радиационно-гигиенические исследования проводились в период с 2013 по 2017 гг. Показано, что мощность AMBIENTного эквивалента дозы гамма-излучения (МАЭД ГИ) на территориях зон наблюдения (ЗН) судоремонтных предприятий, включая территории близлежащих городов Снежногорск и Полярный, находится на уровне региональных значений и составляет не более 0,14 мкЗв/ч. Удельная активность радионуклидов в почве обследуемых территорий не превышает 23 Бк/кг по <sup>90</sup>Sr и 100 Бк/кг по <sup>137</sup>Cs. Содержание <sup>90</sup>Sr и <sup>137</sup>Cs в растительности (мхи) на территории исследуемых предприятий составляет не более 70 и 48 Бк/кг, соответственно, что несколько выше по сравнению с уровнями фонового (контрольного) района с. Белокаменка (1 и 20 Бк/кг соответственно для <sup>90</sup>Sr и <sup>137</sup>Cs). Удельная активность морской воды (Баренцево море) в 2016–2018 гг. достигала по <sup>90</sup>Sr 60 мБк/л, по <sup>137</sup>Cs – 4 мБк/л при средних значениях на период 1990–2000 гг. от 2 до 4 мБк/л для исследуемых радионуклидов. Результаты измерений <sup>137</sup>Cs и <sup>90</sup>Sr в пробах местных дикорастущих продуктов, в частности, грибов, не превышали значений 100 Бк/кг, что существенно ниже установленных допустимых удельных активностей.

**Заключение:** Достоверного влияния проводимых работ по утилизации атомных подводных лодок, кораблей технического обслуживания и кораблей с ядерной энергетической установкой на радиационную обстановку в районах расположения судоремонтных предприятий и население городов Снежногорска и Полярного не выявлено. Однако вдоль внешней границы изученных судоремонтных заводов обнаружены локальные участки площадью не более 5500 м<sup>2</sup>, на которых удельная активность <sup>90</sup>Sr и <sup>137</sup>Cs в почве превышает фоновые уровни и граничит с уровнем допустимой удельной активности для неограниченного использования твердых материалов (<sup>137</sup>Cs – 100 Бк/кг).

**Ключевые слова:** атомные подводные лодки, утилизация, радиационное обследование, плавучая техническая база «Лепсе», Кольский полуостров, стронций-90, цезий-137

Поступила: 07.12.2018. Принята к публикации: 10.07.2019

### **Введение**

В настоящее время в России реализуется федеральная целевая программа (ФЦП) «Промышленная утилизация вооружения и военной техники ядерного комплекса на 2011–2015 годы и на период до 2020 года». Одной из задач проводимой ФЦП является обеспечение медико-санитарной и экологической безопасности при проведении работ по утилизации вооружения и военной техники [1]. Настоящая работа посвящена исследованию радиационно-гигиенической обстановки в районах расположения судоремонтных предприятий, осуществляющих утилизацию выведенных из эксплуатации надводных и подводных кораблей с ядерной энергетической установкой (ЯЭУ) и судов атомного технического обслуживания (АТО).

Исследуемыми территориями являлись районы расположения двух предприятий: АО «10 СРЗ» и СРЗ «Нерпа», входящий в состав АО «Объединенная судостроительная корпорация». Вышеуказанные предприятия расположены на территории закрытого административно-территориального образования (ЗАТО)

Александровск, северной части Кольского полуострова, Северо-Западного федерального округа.

АО «10 СРЗ» расположен на северном и восточном берегах губы Пала Кольского залива Баренцева моря. АО «10 СРЗ» является одним из основных градообразующих предприятий г. Полярного, и находится непосредственно в черте города. За весь период проведения работ на АО «10 СРЗ» утилизировано 17 атомных подводных лодок (АПЛ). В 2003–2004 гг. на АО «10 СРЗ» создан пункт первичной переработки и хранения твердых радиоактивных отходов (ТРО) и жидких радиоактивных отходов (ЖРО), накопленных и образующихся на судоремонтных заводах и базах Северного флота после вывода из эксплуатации и утилизации АПЛ.

СРЗ «Нерпа» расположен в бухте Кут Кольского залива, является градообразующим предприятием для г. Снежногорска, расположенного в 3 км юго-восточнее.

Карта расположения предприятий и населенных пунктов приведена на рис. 1.

Наиболее интенсивные работы по утилизации АПЛ на данных предприятиях проводились в период с 1996 по 2011 гг. На СРЗ «Нерпа», в общей сложности,

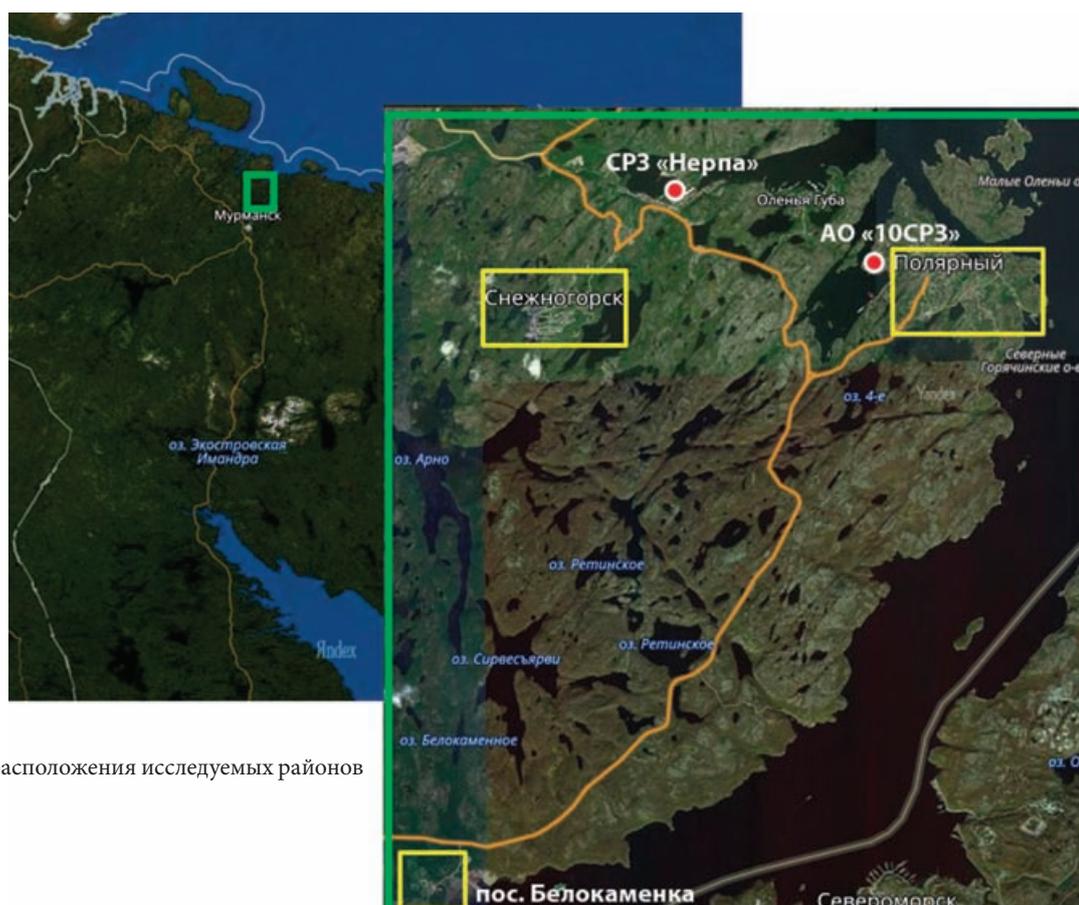


Рис. 1. Схема расположения исследуемых районов

утилизировано более 80 АПЛ, в том числе аварийный атомный подводный ракетноносный крейсер (АПРК) «Курск».

В настоящее время на предприятии подходит к завершению масштабный международный проект по утилизации плавучей технической базы (ПТБ) «Лепсе». В ноябре 2016 г. начаты работы по программе утилизации выведенных из эксплуатации атомных ледоколов.

По степени возможного радиационного воздействия на окружающую среду и население вышеуказанные судоремонтные предприятия относятся к предприятиям 1-й категории радиационной опасности [2]. В ЗН предприятий входят территории близлежащих городов Снежногорск и Полярный.

В 11 км к юго-западу от ЗАТО Александровск расположено с. Белокаменка. Данный населенный пункт был выбран в качестве района сравнения по причине схожих условий расположения с ЗАТО Александровск и отсутствия непосредственного воздействия вышеуказанных судоремонтных предприятий. В с. Белокаменка были проведены измерения МАЭД ГИ, отобраны и проанализированы на содержание радионуклидов пробы объектов окружающей среды.

Целью настоящей работы являлось изучение радиационно-гигиенической обстановки в районе расположения судоремонтных предприятий АО «10 СРЗ» и СРЗ «Нерпа», осуществляющих утилизацию АПЛ, и оценка возможного воздействия проводимых работ на окружающую среду и население.

## Материал и методы

В ходе исследований проводилось измерение следующих параметров:

- МАЭД ГИ;
- удельной активности техногенных радионуклидов в почве;
- удельной активности техногенных радионуклидов в съедобных дикорастущих грибах;
- объемной (удельной) активности техногенных радионуклидов в морской воде и водной растительности;
- объемной (удельной) активности техногенных радионуклидов в пресной воде открытых водоемов, в том числе в водоеме, являющемся источником водоснабжения городов.

Отбор проб объектов окружающей среды и пищевых продуктов проводился в соответствии с нормативными документами и методическими указаниями [3–8].

Точки отбора проб почвы располагались равномерно по площади исследуемой территории на участках с ненарушенным почвенным покровом. Отбирались пробы массой 1 кг из поверхностного пятисантиметрового слоя.

Отбор проб морской воды производился путем выемки на расстоянии 1–2 м от берега одинаковых по объему проб воды (5,0 л) в течение установленного времени (10–20 мин) до необходимого суммарного объема общей пробы (20 л). Точки отбора проб морской воды

выбирались на участках прибрежной акватории, свободной от водной растительности и других предметов, прикосновение к которым могло бы привести к взмучиванию воды.

В качестве пищевых продуктов местного происхождения, потребление которых дает основной вклад в техногенную дозу внутреннего облучения населения, принимались дикорастущие грибы. Дикорастущие грибы характеризуют особенность загрязнения пищевой продукции. Пробы грибов отбирались в местах, доступных для массового сбора населением. С нескольких территорий отбиралось пробы грибов по 1 кг, которые объединялись в пробу суммарным весом до 5 кг.

Измерения активности гамма-излучающих радионуклидов в отобранных пробах проводились гамма-спектрометрическим методом на гамма-спектрометре фирмы CANBERRA с германиевым блоком детектирования в соответствии с рекомендованной методикой выполнения измерений [9].

Определение удельной активности <sup>90</sup>Sr в отобранных пробах проводилось на радиометрических установках УМФ-2000 после радиохимического выделения радионуклидов в соответствии с методическими указаниями [10,11].

МАЭД ГИ на территории исследовалась в соответствии с методическими рекомендациями [12] методом непрерывной пешеходной гамма-съемки. Измерения мощности дозы гамма-излучения проводились на высоте 1 м от поверхности земли. Время измерения в каждой точке составляло 4 с, было выбрано для достижения необходимой точности измерения и, в соответствии с руководством по эксплуатации используемых приборов. Для проведения измерений МАЭД ГИ на всей территории использовались портативные спектрометрические установки МКС-01А «Мультирад-М» и МКС-АТ6101С. Диапазон регистрируемых энергий гамма-излучения МКС-01А «Мультирад-М» с блоком детектирования БДКС-63-01А варьируется от 0,04 до 3 МэВ, диапазон измерений МАЭД фотонного излучения составляет от 0,03 до 60 мкЗв/ч. Предел допустимой основной погрешности измерений МАЭД находится в диапазоне от 0,03 до 0,05 мкЗв/ч, составляя 25 %, а в диапазоне от 0,5 до 60 мкЗв/ч – (25 %-0,167 МАЭД). Диапазон регистрируемых энергий гамма-излучения спектрометра МКС-АТ6101С с блоком детектирования БДКГ-11М составляет от 0,02 до 3 МэВ, диапазон измерений МАЭД фотонного излучения варьируется от 0,03 до 150 мкЗв/ч. Предел допустимой основной относительной погрешности измерений составляет 20 %. Данные приборы позволяют проводить гамма-съемку местности с возможностью идентификации радионуклидов и с привязкой к географическим координатам с использованием глобальной навигационной системы (GPS).

### Результаты и обсуждение

Результаты измерения мощности дозы гамма-излучения на открытой местности исследуемых территорий приведены в табл. 1 и 2.

Полученные значения мощности дозы гамма-излучения на обследуемых территориях не отличаются от

данных, полученных в фоновом районе, и находятся в пределах вариации естественного радиационного фона Мурманской области (0,08–0,14) мкЗв/ч [13].

Содержание <sup>137</sup>Cs и <sup>90</sup>Sr в почве на территории г. Снежногорска соответствует значениям, получен-

Таблица 1

#### МАЭД ГИ на изучаемых территориях

Место измерений	Мощность дозы, мкЗв/ч	
	Среднее	Максимальное значение
Территория г. Полярного	0,09	0,14
Окрестности г. Полярного	0,08	0,11
Территория г. Снежногорска	0,09	0,12
Окрестности г. Снежногорска в направлении СРЗ «Нерпа»	0,08	0,10
с. Белокаменка (фоновый р-н)	0,09	0,12
Общие по Мурманской области [13]	0,12	0,14

Таблица 2

#### МАЭД ГИ по внешнему периметру судоремонтных заводов

Место измерений	Мощность дозы, мкЗв/ч	
	Среднее	Максимальное значение
ЗН АО «10 СРЗ»	0,08	0,11
ЗН СРЗ «Нерпа»	0,09	0,14
с. Белокаменка (фоновый р-н)	0,09	0,12
Общие по Мурманской области [13]	0,12	0,14

ным в районе сравнения (с. Белокаменка), что видно из табл. 3. Содержание <sup>137</sup>Cs и <sup>90</sup>Sr в почве на территории г. Полярного на локальном участке, расположенном в районе пирса, достигало 5 и 24 Бк/кг соответственно, что несколько выше значений, полученных в районе сравнения (1 и 7,3 Бк/кг соответственно). По всей видимости, подобное небольшое превышение связано с близким расположением места стоянки АПЛ.

На внешней границе предприятий были обнаружены локальные участки площадью до 5500 м<sup>2</sup> с повышенным содержанием техногенных радионуклидов (табл. 4). Расположение данных участков (рис. 2–4) относительно предприятий, возможно, обладает закономерностью, связанной с расположением пунктов резки металлических конструкций. Так, на территории к востоку от границы СРЗ «Нерпа» удельная активность <sup>137</sup>Cs в почве колеблется от 8 до 100 Бк/кг, а <sup>90</sup>Sr от 0,5 до 23 Бк/кг.

Вдоль границы АО «10 СРЗ» на локальных участках удельная активность <sup>137</sup>Cs в почве варьируется от 4 до 70 Бк/кг, а для <sup>90</sup>Sr составляет в среднем 3 Бк/кг.

Таким образом, удельная активность <sup>137</sup>Cs в почве обнаруженных локальных участков находится практически на уровне величины допустимой удельной активности для неограниченного использования твердых материалов (ДУА<sub>н.и.</sub>) 100 Бк/кг [14].

В целом, значения удельной активности <sup>137</sup>Cs в почвах исследуемых районов оказались несколько ниже значений, полученных в ходе выполнения работ в предыдущие годы (<sup>137</sup>Cs до 128 Бк/кг) [15, 16].

Содержание <sup>90</sup>Sr и <sup>137</sup>Cs в растительности (мхи) на исследуемых территориях, окружающих предприятиях,

Таблица 3

**Содержание  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  в почве  
(диапазоны значений)**

Место отбора пробы	Удельная активность, Бк/кг	
	$^{90}\text{Sr}$	$^{137}\text{Cs}$
Территория г. Полярного	0,42–4,7	0,5–24
Территория г. Снежногорска	0,23–1,1	0,2–13
с. Белокаменка (фоновый р-н)	0,3–1	0,3–7,3

Таблица 4

**Содержание  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  в почве на внешней  
границе заводов (диапазоны значений)**

Место отбора пробы	Удельная активность, Бк/кг	
	$^{90}\text{Sr}$	$^{137}\text{Cs}$
ЗН АО «10 СРЗ»	0,5–23	8–100
ЗН СРЗ «Нерпа»	0,28–3,5	4–70
с. Белокаменка (фоновый р-н)	0,3–1	0,3–7,3

Таблица 5

**Удельная активность радионуклидов в грибах  
(диапазоны значений)**

Удельная активность, Бк/кг					
ЗН СРЗ «Нерпа»		ЗН АО «10 СРЗ»		с. Белокаменка (фоновый р-н)	
$^{137}\text{Cs}$	$^{90}\text{Sr}$	$^{137}\text{Cs}$	$^{90}\text{Sr}$	$^{137}\text{Cs}$	$^{90}\text{Sr}$
11–102	0,11–0,25	60	0,1	73	2

Таблица 6

**Объемная активность радионуклидов  
в морской воде**

Место отбора	Объемная активность, мБк/л	
	$^{90}\text{Sr}$	$^{137}\text{Cs}$
ЗН СРЗ «Нерпа»	7–60	<3
ЗН АО «10 СРЗ»	3–20	1–4
с. Белокаменка (фоновый р-н)	0,5–21	6

Таблица 7

**Удельная активность радионуклидов в водорослях**

Место отбора	Удельная активность, Бк/кг сухого веса		
	$^{90}\text{Sr}$	$^{137}\text{Cs}$	$^{60}\text{Co}$
ЗНСРЗ «Нерпа»	1,1	1,6	8,2
ЗН АО «10 СРЗ»	Отсутствуют данные		
с. Белокаменка(фоновый р-н)	1,3	1,4	

составляло не более 70 и 48 Бк/кг соответственно, что несколько выше по сравнению с уровнями фонового (контрольного) района с. Белокаменки (1 и 20 Бк/кг соответственно для  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$ ).

Результаты измерений  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  в пробах грибов представлены в табл. 5. Приведенные уровни загрязнения грибов существенно ниже допустимых, установленных в нормативах [17].

Результаты измерений содержания радионуклидов в объектах морской среды (морская вода) представлены в табл. 6–7.

Объемная активность  $^{90}\text{Sr}$  в морской воде прибрежной акватории заводов несколько выше, чем в фоновом районе: в прибрежной акватории СРЗ «Нерпа» активность  $^{90}\text{Sr}$  достигала 60 мБк/л, а  $^{137}\text{Cs}$  – 3 мБк/л; в акватории ОАО «10 СРЗ» по  $^{90}\text{Sr}$  она достигала 20 мБк/л, по  $^{137}\text{Cs}$  – до 4 мБк/л; в акватории фонового района с. Белокаменки активность  $^{90}\text{Sr}$  колеблется от 2 до 20 мБк/л, а по  $^{137}\text{Cs}$  составляет 6 мБк/л. При сравнении полученных результатов с данными по содержанию радионуклидов в воде Баренцева моря ( $^{137}\text{Cs}$  – 3 мБк/л, а  $^{90}\text{Sr}$  – 3,3 мБк/л) [18] также отмечается некоторое превышение по содержанию  $^{90}\text{Sr}$ .

В пробах пресной воды в районе г. Снежногорска объемная активность  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$  не превышала 2 и 4 мБк/л соответственно; в районе г. Полярного достигала 5 и 8 мБк/л соответственно. Таким образом, содержание  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  в воде поверхностных водоемов района расположения данных городов не превышает критерия критерия УВ, установленного для питьевой воды [19].

## Выводы

Исследование радиационной обстановки в районе расположения судоремонтных заводов на Кольском полуострове в 2013–2014 гг. показало следующее:

1. Крупномасштабные работы по утилизации АПЛ, ПТБ «Лепсе» и судов атомного флота достоверного влияния на радиационную обстановку на территории г. Снежногорска и г. Полярного не оказали.

2. Значения мощности дозы гамма-излучения на территории городов и на территории у внешней границы заводов (0,06–0,14 мкЗв/ч) не отличаются от значений фонового района и находятся в пределах вариации

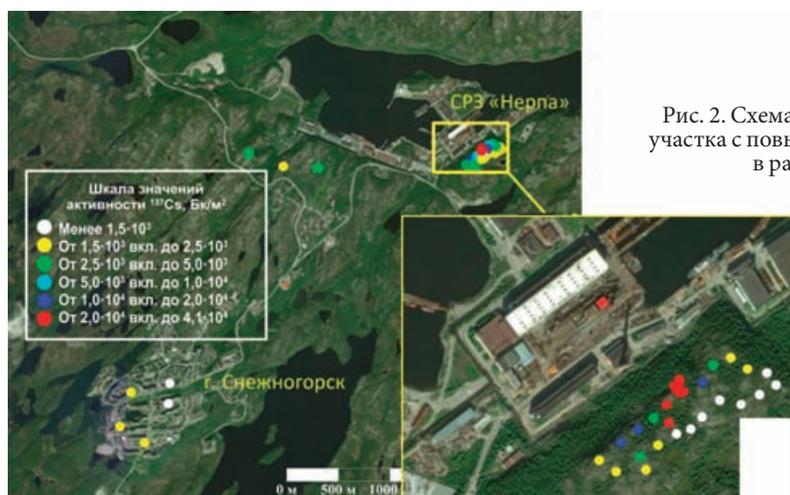


Рис. 2. Схема расположения локального участка с повышенным содержанием  $^{137}\text{Cs}$  в районе СРЗ «Нерпа»

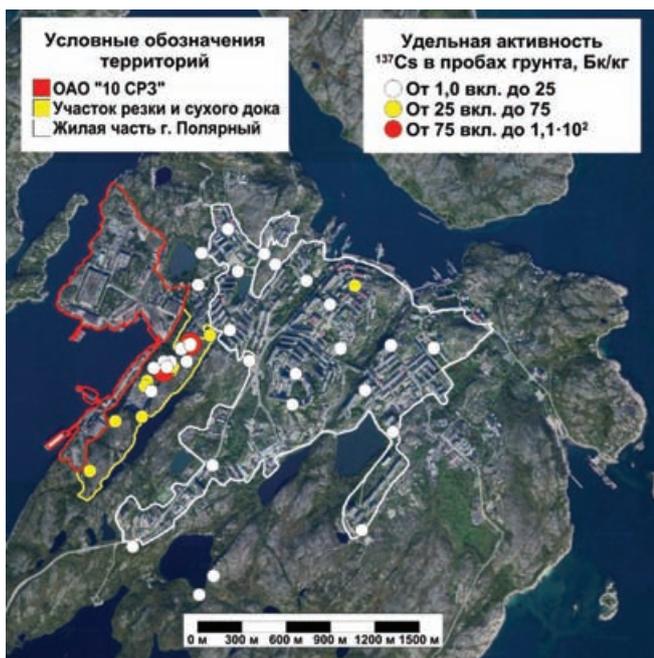


Рис. 3. Схема расположения локального участка с повышенным содержанием  $^{137}\text{Cs}$  в районе АО «10 СРЗ»

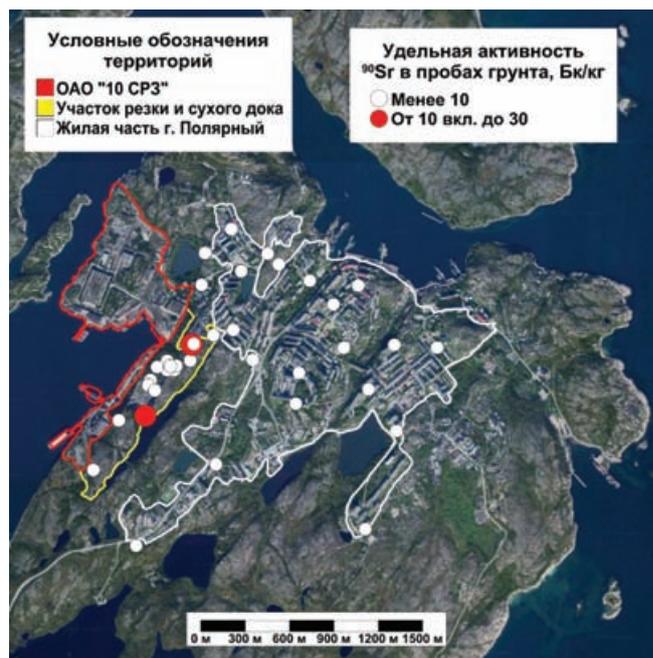


Рис. 4. Схема расположения локального участка с повышенным содержанием  $^{90}\text{Sr}$  в районе АО «10 СРЗ»

естественного радиационного фона, характерного для Мурманской области (0,08–0,14 мкЗв/ч).

3. Содержание  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$  в пробах объектов окружающей среды на территории близлежащих крупных населенных пунктов находится на уровне значений фонового района или незначительно превышает их.

4. На территории внешней границы заводов имеются локальные участки площадью до 5500 м<sup>2</sup>, на которых удельная активность  $^{90}\text{Sr}$  выше фоновых значений, но не превышает допустимых для неограниченного использования твердых материалов.

5. Объемная активность  $^{90}\text{Sr}$  в морской воде прибрежной части акваторий исследуемых предприятий несколько выше общих значений для всего Баренцева моря, что, по всей видимости, объясняется деятельностью предприятий.

6. Объемная активность  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$  в воде открытых водоемов, находящихся в районе расположения предприятий и, в том числе, используемых для водоснабжения близлежащих населенных пунктов, не превышает критерия уровня вмешательства (УВ), установленного для питьевой воды.

7. Содержание радионуклидов в водорослях (до 1,6 Бк/кг по  $^{137}\text{Cs}$  и до 1,1 Бк/кг по  $^{90}\text{Sr}$ ), отобранных в прибрежной акватории СРЗ «Нерпа», соответствует значениям, полученным в акватории фонового района

с. Белокаменки (до 1,4 Бк/кг по  $^{137}\text{Cs}$  и до 1,3 Бк/кг по  $^{90}\text{Sr}$ ).

8. Удельные активности техногенных радионуклидов в пищевых пробах местного происхождения (грибах) не превышают допустимых уровней, установленных в СанПиН 2.3.2.1078-01.

9. Учитывая, что значения уровней вмешательства по исследуемым радионуклидам значительно выше фоновых значений, для оценки состояния окружающей среды в динамике в данном районе целесообразно провести разработку контрольных уровней. Данные параметры позволят оптимизировать выполнение надзорных функций как территориальными органами ФМБА России, так и другими местными организациями.

10. Считаем необходимым продолжить исследования по мониторингу радиационно-гигиенической обстановки на данных предприятиях в ходе выполнения новых работ по утилизации атомного ледокольного флота.

**Для цитирования:** Шандала Н.К., Исаев Д.В., Титов А.В., Шлыгин В.В., Бельских Ю.С., Старинский В.Г., Старинская Р.А., Зуева М.В., Ильин Л.А., Лягинская А.М. Оценка радиационной обстановки в районе расположения судоремонтных предприятий, осуществляющих утилизацию судов с ядерной энергетической установкой // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 9–14.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-9-14

## Radiation Survey in the Vicinity of the Shipyards Involved in Decommissioning and Dismantlement of Nuclear Ships

**N.K. Shandala<sup>1</sup>, D.V. Isaev<sup>1</sup>, A.V. Titov<sup>1</sup>, V.V. Shlygin<sup>1</sup>, Y.S. Belskikh<sup>1</sup>, V.G. Starinskiy<sup>1</sup>, R.A. Starinskaya<sup>1</sup>, M.V. Zueva<sup>2</sup>, L.A. Ilyin<sup>1</sup>, A.M. Lyaginskaya<sup>1</sup>**

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia. E-mail: strategik@bk.ru;  
2. Center of Hygiene and Epidemiology No. 120 of FMBA of Russia, Snezhnogorsk, Russia

N.K. Shandala – Deputy Director General, Dr. Sci. Med.; D.V. Isaev – Researcher; A.V. Titov – Senior Researcher; V.V. Shlygin – Engineer; I.S. Belskikh – Junior Researcher; V.G. Starinskiy – Junior Researcher; R.A. Starinskaya – Researcher; M.V. Zueva – Head Physician; L.A. Ilyin – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS; A.M. Lyaginskaya – Chief Researcher, Dr. Sci. Biol., Prof.

### Abstract

**Purpose:** To study radiation and health physics situation in the vicinity of the shipyards “The 10<sup>th</sup> Shipyard, a Holder of Order of the Red Banner of Labor” (JSC “10 SRZ”) and “The Nerpa Shipyard” – a branch of the JSC “The Shipyard Center “Zvezdochka” (SRZ “Nerpa”) after the completion of the main stage of nuclear submarine dismantling and to assess potential effect of on-going activities to the environment and population.

**Material and methods:** The following methods were used in radiation survey: pedestrian gamma survey of the site using portable gamma spectrometry complexes, gamma spectrometry and radiochemistry methods to determine the activity of manmade radionuclides in samples of environmental media.

**Results:** Radiation and health physics studies were carried out from 2013 till 2017. It was shown that gamma dose rate within the health protection zones and supervision areas (SA) of the shipyards including the territories of the nearest cities – Snezhnogorsk and Polyarnyi – was at the level of regional values and did not exceed 0.14  $\mu\text{Sv/h}$ . The activities of radionuclides in soil from the surveyed sites did not exceed 23 Bq/kg for <sup>90</sup>Sr and 100 Bq/kg for <sup>137</sup>Cs. Concentrations of <sup>90</sup>Sr and <sup>137</sup>Cs in plants (mosses) at the surveyed sites did not exceed 70 and 48 Bq/kg, respectively, this is a bit higher than the background levels of the reference village of Belokamenka (1 and 20 Bq/kg, respectively, for <sup>90</sup>Sr and <sup>137</sup>Cs). The activity of seawater (Barents Sea) in 2016–2018 reached 60 mBq/l for <sup>90</sup>Sr and 4 mBq/l for <sup>137</sup>Cs, at mean values from 2 to 4 mBq/l over the period between 1990 and 2000 for the studied radionuclides. Data for <sup>137</sup>Cs and <sup>90</sup>Sr measured in samples of local wild plants, in particular, mushrooms, did not exceed 100 Bq/kg, this is much lower than the established permissible specific activities.

**Conclusion:** Considerable impact of the work on the dismantling of nuclear submarines, maintenance ships and ships with a nuclear energy installation on the radiation situation in the areas of shipyards and health effects in the population of Snezhnogorsk and Polyarnyi was not revealed. However, along the external border of the surveyed shipyards some local parts of the sites of 5500 m<sup>2</sup> area were found, where the specific activities of <sup>90</sup>Sr and <sup>137</sup>Cs in soil exceeded background levels and bordered by the level of permissible specific activity for unlimited use of solid materials (<sup>137</sup>Cs – 100 Bq/kg).

**Key words:** nuclear submarines, decommissioning, dismantlement, radiation survey, floating technical base Lepse, Kola Peninsula, strontium-90, cesium-137

Article received: 07.12.2018. Accepted for publication: 10.07.2019

### REFERENCES

- Information about the Federal target program “Industrial utilization of weapons and military equipment for 2011–2015 and for the period up to 2020”. Official website of the Ministry of Defense of the Russian Federation. [cited 2018 Nov 23]/ Available from: <http://stat.mil.ru/pubart.htm?id=11845577@cmsArticle>
- Identification of the potential hazard category of a radiation facility. Guidelines 2.6.1.2005-05. 2005. (in Russian).
- Water. General requirements for sampling. GOST 31861-2012.2013.31. (in Russian).
- Nature protection. Soils. General requirements for sampling. GOST 17.4.3.01-83. 2004. 3. (in Russian).
- Nature protection. Soils. Methods for sampling and preparation of soil for chemical, bacteriological, helmintological analysis. GOST 17.4.4.02-84. 2008. 7. (in Russian).
- Soil quality – Sampling – Part 5: Guidance on the procedure for the investigation of urban and industrial sites with regard to soil contamination (MOD). ISO 10381-5:2005. 2009. 27. (in Russian).
- Foodstuffs. Sampling methods for strontium Sr-90 and cesium Cs-137 determination. GOST 32164-2013. 2013. 15. (in Russian).
- Radiation control. Strontium-90 and Cesium-137. Foodstuffs. Sampling, analysis and hygienic evaluation. MUK 2.6.1.1194-03. 2003. 30. (in Russian).
- STC RADEC. Methodic for measuring the activity of gamma-emitting radionuclides in counting samples using a gamma-spectrometric system LabSOCS. 2007. (in Russian).
- Strontium-90. Determination of activity in foodstuffs. MUK 4.3.2503-09. 2009. 32. (in Russian).
- Strontium-90. Determination of Yttrium-90 activity in soil monoisoctylester of methylphosphonic acid. MUK 2.6.1.033-2003. 2003. (in Russian).
- Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor. Conducting a complex expeditionary radiation-hygienic survey of the settlement to assess the population exposure doses. MR 2.6.1.0006-10. 2011. 40. (in Russian).
- Research and Production Association «Typhoon». Radiation situation on the territory of Russia and neighboring countries in 2017. Annual. 2018. 360. (in Russian).
- Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor. Basic Sanitary Rules for Radiation Safety (OSPORB-99/2010). Sanitary rules and regulations. 2010. 83. (in Russian).
- Velichkin VI, Kuzmenkova NV, Kosheleva NE, Miroshnikov AY, Asadulin EE, Vorobyova TA. Assessment of the ecological and geochemical state of soils in the north-west of the Kola Peninsula. Geology. Engineering geology. Hydrogeology. Geocryology. 2015;(1):41-50. (in Russian).
- Shandala NK, Kiselev SM, Titov AV, Simakov AV, Kryuchkov VP, et al. Radiation safety during remediation of the SevRAO facilities. Hygiene and Sanitation. 2015;94(5):10-6. (in Russian).
- SR 2.3.2.2650-10. Amendments and changes N 18 to sanitary-epidemiological rules and regulations SR 2.3.2.1078-01 Hygienic requirements for safety and nutritional value of foodstuffs. 2010. (in Russian).
- Sivintsev YV, Vakulovsky SM, Vasilyev AP, et al. Artificial radionuclides in the seas washing Russia: Radioecological consequences of the disposal of radioactive waste in the Arctic and Far Eastern seas (White Book 2000). 2005. 624. (in Russian).
- Federal Center for Hygiene and Epidemiology of the Rospotrebnadzor. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009): Sanitary-epidemiological rules and regulations. 2009. 100. (in Russian).

**For citation:** Shandala NK, Isaev DV, Titov AV, Shlygin VV, Belskikh YS, Starinskiy VG, Starinskaya RA, Zueva MV, Ilyin LA, Lyaginskaya AM. Radiation Survey in the Vicinity of the Shipyards Involved in Decommissioning and Dismantlement of Nuclear Ships. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(5):9-14. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-9-14

**А.В. Симаков, Ю.В. Абрамов****К РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ РЕДАКЦИЙ НОРМ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И ОСНОВНЫХ САНИТАРНЫХ ПРАВИЛ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: asimakov1948@mail.ru

А.В. Симаков – зав. лаб., к.м.н.; Ю.В. Абрамов – в.н.с., к.т.н.

**Реферат**

Целью работы является обоснование предложений по внесению изменений в отдельные положения действующих Норм радиационной безопасности и Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности.

В действующих Нормах радиационной безопасности НРБ-99/2009 (п. 3.1.5), в отличие от Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» и положений проекта Международных основных норм безопасности, под годовой эффективной дозой понимается суммарная эффективная доза внешнего и внутреннего облучения, полученная за календарный год. В статье приведена ситуация, когда дозы облучения условного работника не превышают пределов доз в отдельно взятый календарный год, т.е. менее 50 мЗв, но за любой произвольно взятый временной интервал, равный одному году, годовой предел дозы 50 мЗв неоднократно превышает. Поэтому предлагается в новой редакции НРБ внести следующее изменение: «Под годовой эффективной дозой понимается сумма эффективной дозы внешнего облучения, полученной за любой произвольно взятый временной интервал, равный одному году, и ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения, обусловленной поступлением в организм радионуклидов за этот же период».

В действующих Основных санитарных правилах обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ 99/2010 (Приложение 3 «Удельные активности техногенных радионуклидов, при которых допускается неограниченное использование материалов») не включены изотопы урана  $^{234}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$  и  $^{238}\text{U}$ , что противоречит п. 5.2.10 ОСПОРБ-99/2010, согласно которому они должны быть отнесены к техногенным источникам излучения.

В статье приводится обоснование целесообразности установления верхнего значения удельной активности 1 Бк/г для основных радионуклидов урана в твёрдых материалах при их неограниченном использовании.

Предлагается дополнить Приложение 3 к новой редакции ОСПОРБ изотопами урана  $^{234}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$ ,  $^{238}\text{U}$ , установив норматив их удельной активности 1 Бк/г в твёрдых материалах для неограниченного использования.

**Ключевые слова:** нормы радиационной безопасности, предел дозы, персонал, гигиеническое нормирование

Поступила: 10.03.2019. Принята к публикации: 10.07.2019

**Введение**

В настоящее время осуществляется работа по подготовке новой редакции отечественных Норм радиационной безопасности (НРБ). Для разработки новой редакции НРБ приказами № 651 от 28.07.2017 г. и № 63 от 08.02.2019 руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.Ю. Поповой была создана рабочая группа. Как показывает опыт, вслед за внедрением новой редакции НРБ возникнет необходимость разработки и новой редакции Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ).

Целью настоящей статьи является обоснование предложений по внесению изменений в новые редакции НРБ и ОСПОРБ в части, касающейся трактовки понятия «предел годовой эффективной дозы техногенного облучения персонала» и гигиенического нормирования содержания радионуклидов в твёрдых материалах для свободного или ограниченного использования последних.

**Трактовка понятия «предел годовой эффективной дозы техногенного облучения персонала»**

Согласно ОСПОРБ 99/2010 [1], радиационная безопасность персонала, населения и окружающей среды считается обеспеченной, если соблюдаются основные принципы радиационной безопасности (обоснование, оптимизация, нормирование) и требования радиационной защиты, установленные Федеральным законом от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» (далее – Федеральным законом № 3-ФЗ)

[2], НРБ-99/2009 [3] и действующими санитарными правилами.

Принцип нормирования обязаны применять и выполнять все юридические и физические лица, от которых зависит уровень облучения людей и которые должны обеспечивать непревышение пределов доз, установленных требованиями Федерального закона № 3-ФЗ [2] и НРБ-99/2009 [3].

В приложении 7 к НРБ-99/2009 термин «Предел дозы» формулируется следующим образом:

**«Предел дозы (ПД) – значение эффективной или эквивалентной дозы техногенного облучения населения и персонала, которое не должно превышать. Соблюдение предела годовой дозы предотвращает возникновение детерминированных эффектов, а вероятность стохастических эффектов сохраняется при этом на приемлемом уровне».**

В Федеральном законе № 3-ФЗ [2] говорится: «... Устанавливаются следующие основные гигиенические нормативы (допустимые пределы доз) облучения на территории Российской Федерации в результате использования источников ионизирующего излучения:

для работников средняя годовая эффективная доза равна 0,02 Зв или эффективная доза за период трудовой деятельности (50 лет) – 1 Зв; допустимо облучение в годовой эффективной дозе до 0,05 Зв при условии, что средняя годовая эффективная доза, исчисленная за пять последовательных лет, не превысит 0,02 Зв ...»

Международные основные нормы безопасности [4] трактуют понятие годовой дозы как «величину эффективной дозы или эквивалентной дозы, получаемой индивидуумом в ситуациях планируемого облучения, которая не должна превышать».

Таким образом, во всех вышеупомянутых нормативно-правовых документах из определения «предел дозы» следует, что под этим понятием подразумевается значение эффективной или эквивалентной дозы техногенного облучения населения и персонала, которое не должно превышать в *любом произвольно взятом временном интервале, равным одному году*. Однако, в п. 3.1.5. НРБ–99/2009 [3] говорится: «Под годовой эффективной дозой понимается сумма эффективной дозы внешнего облучения, полученной за *календарный* год, и ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения, обусловленной поступлением в организм радионуклидов за этот же год». Такая трактовка понятия годовой эффективной дозы может приводить к негативным последствиям.

В качестве примера в табл. 1 приведены эффективные дозы условного работника, который в первый календарный год получил суммарную эффективную дозу 48 мЗв, во второй календарный год – 28 мЗв, а в последующие три года работы был либо переведен на другой участок, либо был выведен из процесса обращения с источниками ионизирующего излучения с условием, чтобы его суммарная эффективная доза, исчисленная за пять последовательных лет, не превысила 100 мЗв, средняя годовая эффективная доза за это же время не превысила 20 мЗв.

Итак, приведенные в табл. 1 дозы облучения условного работника не превышают пределов доз ни в отдельно взятый календарный год, т.е. < 50 мЗв, ни за пять последовательных лет, ни в среднем за пять последовательных лет.

Однако если оценить дозы облучения работника за любой произвольно взятый временной интервал, равный одному году (табл. 2), то очевидно, что годовой предел дозы 50 мЗв в данном случае неоднократно превышает.

Следовательно, существующая в п. 3.1.5. НРБ–99/2009 [3] трактовка годовой эффективной дозы как суммарной эффективной дозы, полученной за *календарный* год, несет в себе возможность превышения годового предела дозы облучения персонала.

Считаем целесообразным внести соответствующие изменения в текст новой редакции НРБ, а именно:

– «**Предел дозы (ПД)** – значение эффективной или эквивалентной дозы техногенного облучения населения и персонала, которое не должно превышать в *любой произвольно взятый временной интервал, равный одному году*. Соблюдение предела годовой дозы предотвращает возникновение детерминированных эффектов, а вероятность стохастических эффектов сохраняется при этом на приемлемом уровне»;

– п. 3.1.5. «Под годовой эффективной дозой понимается сумма эффективной дозы внешнего облучения, полученной за *любой произвольно взятый временной интервал, равный одному году*, и ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения, обусловленной поступлением в организм радионуклидов за этот же период».

Предлагаемые изменения не будут затрагивать существующий порядок отчетности служб радиационной безопасности. Как и принято в настоящее время, отчеты о радиационной обстановке и о дозах облучения персонала будут оформляться по истечении календарного года. В то же время потребуются корректировка системы индивидуального дозиметрического контроля:

- контроль индивидуальных доз облучения персонала должен проводиться с помощью компьютерной системы, способной отслеживать дозы облучения каждого работника из числа персонала группы А за любой произвольно взятый временной интервал, равный одному году;
- расчет дозы внутреннего облучения персонала группы А должен проводиться не реже, чем ежеквартально и др.

Все изменения в системе индивидуального дозиметрического контроля целесообразно изложить в специально разработанном методическом документе.

### Гигиеническое нормирование содержания изотопов урана в твёрдых материалах

Понятие «загрязнённые или содержащие радионуклиды материалы» в отечественную практику санитарно-эпидемиологического нормирования было введено в 1999 году в «Основных санитарных правилах обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99)» [5]. К таким материалам были отнесены материалы с низки-

Таблица 1

Дозы условного работника (м – месяц, Д – доза, мЗв)

		Первый календарный год												Σ	Второй календарный год												Σ
м	Д	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
		1	1	2	1	1	3	8	6	5	4	10	6	48	5	2	4	7	1	1	1	2	1	1	1	2	

Таблица 2

Дозы условного работника (Д, мЗв)

		Первый календарный год												Σ	Второй календарный год												Σ
м	Д	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
		1	1	2	1	1	3	8	6	5	4	10	6	48	5	2	4	7	1	1	1	2	1	1	1	2	
		интервал времени 1 год, Σ Д = 52 мЗв																									
		интервал времени 1 год, Σ Д = 59 мЗв																									
		интервал времени 1 год, Σ Д = 61 мЗв																									
		интервал времени 1 год, Σ Д = 61 мЗв																									
		интервал времени 1 год, Σ Д = 52 мЗв																									
		интервал времени 1 год, Σ Д = 53 мЗв																									
		интервал времени 1 год, Σ Д = 52 мЗв																									

ми уровнями содержания радионуклидов, т.е. не относящиеся к категории «радиоактивные отходы», которые при планируемом их использовании создают индивидуальную годовую дозу менее 10 мкЗв, а годовую коллективную дозу – менее 1 чел.-Зв.

При этом не вводилось никаких ограничений на использование в хозяйственной деятельности любых твёрдых материалов, сырья и изделий при удельной активности радионуклидов в них менее 0,3 кБк/кг. Сырьё, материалы и изделия с удельной альфа-активностью от 0,3 до 10 кБк/кг (кроме трансураниевых радионуклидов) могли ограничено использоваться на основании санитарно-эпидемиологического заключения (п. 3.11.4 ОСПОРБ-99 [5]).

Постановление Правительства Российской Федерации от 19.10.2012 № 1069 [6] и «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010)» [1] изменили порядок обращения с материалами и изделиями, загрязнёнными или содержащими техногенные радионуклиды.

Согласно ОСПОРБ-99/2010 [1], загрязнённые материалы не должны относиться к категории «радиоактивные отходы», т.е. удельная альфа-активность в твёрдых материалах при неизвестном радионуклидном составе должна быть менее 1 Бк/г. Если известен нуклидный состав загрязнения и если сумма отношений удельных активностей техногенных радионуклидов в отходах к их предельным значениям, приведённым в Приложении 5 к ОСПОРБ-99/2010, превышает 1, то неиспользуемые материалы относятся к категории «радиоактивные отходы». В Приложении 5 приведены все изотопы урана, что позволяет однозначно классифицировать отходы, содержащие уран, как радиоактивные или нерадиоактивные.

Материалы и изделия с низкими уровнями содержания техногенных радионуклидов допускается использовать в хозяйственной деятельности. Критерием для принятия решения о возможном применении в хозяйственной деятельности сырья, материалов и изделий, содержащих радионуклиды, является ожидаемая индивидуальная годовая эффективная доза облучения, которая при планируемом виде их использования не должна превышать 10 мкЗв (п. 3.11.1. ОСПОРБ-99/2010 [1]). Не вводятся никаких ограничений по радиационной безопасности на использование в хозяйственной деятельности любых твёрдых материалов, сырья и изделий (кроме продовольственного сырья, пищевой продукции и кор-

мов для животных) при удельной активности техногенных радионуклидов в них менее значений, приведённых в Приложении 3 к ОСПОРБ-99/2010 [1] (для нескольких техногенных радионуклидов – при сумме отношений удельных активностей техногенных радионуклидов к значениям, приведённым в Приложении 3 к Правилам, менее 1 – п. 3.11.3 ОСПОРБ-99/2010 [1]). Ниже приведены указанные предельные значения для долгоживущих изотопов урана, которые составляют основу сырья при работе на предприятиях ряда отраслей атомной промышленности (табл. 3).

При этом изотопы урана  $^{234}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$  и  $^{238}\text{U}$  отсутствуют в Приложении 3 «Удельные активности техногенных радионуклидов, при которых допускается неограниченное использование материалов», что противоречит п. 5.2.10 ОСПОРБ-99/2010 [1], где сказано, что «Организации, добывающие и перерабатывающие руды с целью извлечения из них природных радионуклидов, а также организации, использующие эти радионуклиды, относятся к организациям, осуществляющим деятельность с использованием техногенных источников излучения». Несомненно, перечисленные выше изотопы урана добываются из природных руд и являются изотопами природного происхождения. Но эти радионуклиды добываются именно для их полезного применения (например, в качестве ядерного топлива) и согласно определению «источник излучения техногенный» и п. 5.2.10 ОСПОРБ-99/2010 [1] они должны быть отнесены к техногенным источникам излучения.

Отсутствие установленного предельного значения удельной активности изотопов  $^{234}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$  и  $^{238}\text{U}$  для неограниченного использования материала создаёт значительные проблемы для отраслей атомной промышленности (производство топлива для атомной энергетики и др.), работающих именно с этими радионуклидами, как правило, находящимися в равновесии лишь с короткоживущими дочерними радионуклидами. Например, в настоящее время ведутся работы по выводу из эксплуатации ряда производственных корпусов, что связано с образованием значительного количества строительных отходов. Эти материалы не являются радиоактивными отходами, но могут содержать некоторое количество изотопов урана, и это порождает проблемы с их захоронением (или возможным использованием) вследствие недоработки нормативной базы. Возникает даже соблазн свободного использования таких нерадиоактивных отходов, т.к. «всё, что не запрещено, то разрешено».

Таблица 3

**Удельные активности радионуклидов для классификации загрязнённых материалов**

Изотоп урана	Предельное значение удельной активности в отходах для отнесения их к радиоактивным отходам (МЗУА), Бк/г	Удельные активности техногенных радионуклидов, при которых допускается неограниченное использование твёрдых материалов (Приложение 3 к ОСПОРБ 99/2010), Бк/г
$^{232}\text{U}$	1 <sup>*)</sup>	0,1
$^{233}\text{U}$	10	1
$^{234}\text{U}$	10	–
$^{235}\text{U}$	10 <sup>*)</sup>	–
$^{236}\text{U}$	10	10
$^{238}\text{U}$	10 <sup>*)</sup>	–
U природный (в равновесии со всеми дочерними радионуклидами, в т.ч. и долгоживущими)	1	–

Примечание: \*) Удельная активность приведена в условиях их равновесия с короткоживущими дочерними радионуклидами.

Таблица 4

## Уровни изъятия материалов из-под контроля [4]

Изотоп урана	Уровни изъятия для умеренных количеств материала без дальнейшего рассмотрения: по удельной активности радионуклидов, Бк/г	Уровни изъятия для больших количеств твёрдого материала без дальнейшего рассмотрения: по удельной активности радионуклидов искусственного происхождения, Бк/г
$^{232}\text{U}$	1 <sup>*)</sup>	0,1 <sup>*)</sup>
$^{233}\text{U}$	10	1
$^{234}\text{U}$	10	–
$^{235}\text{U}$	10 <sup>*)</sup>	–
$^{236}\text{U}$	10	10
$^{238}\text{U}$	10 <sup>*)</sup>	–

Примечание: \*) Удельная активность приведена в условиях равновесия с короткоживущими дочерними радионуклидами

А предела удельной активности для свободного использования таких материалов, не являющихся радиоактивными отходами, в настоящее время не существует.

Возникло такое положение вследствие некорректного копирования международных документов, касающихся изъятия и освобождения от контроля радиоактивных материалов.

В настоящее время во всём мире проводится активная работа по внедрению нового международного документа «Радиационная защита и безопасность источников излучения: Международные основные нормы безопасности» (МОНБ) [4]. Многие положения, вошедшие в ОСПОРБ-99/2010 [1], были перенесены из проекта этого документа без учёта их оригинальной трактовки.

Согласно п. I-11 МОНБ [4] «материал может быть освобождён от контроля ... без дальнейшего рассмотрения, если в разумно предполагаемых обстоятельствах эффективная доза, которая, как можно ожидать, будет получена индивидуумом вследствие воздействия освобождения от контроля материал, составляет порядка 10 мкЗв в год или менее». Это положение совпадает с позицией ОСПОРБ-99/2010 [1].

В дальнейшем трактовки международного документа отличаются от положений ОСПОРБ-99/2010 [1]. В МОНБ [4] отсутствует понятие «загрязнённые материалы». Но существуют две таблицы верхних значений удельной активности радионуклидов для изъятия материала из-под контроля: одна для умеренных количеств материала, другая – для больших количеств твёрдого материала. Под «изъятием» понимается «определение регулирующим органом того, что в отношении источника ... нет необходимости применять некоторые или все аспекты регулирующего контроля на том основании, что облучение и потенциальное облучение от источника... является незначительным и не требует применения этих аспектов...».

Ниже приведены выдержки из таблиц МОНБ [4], относящиеся к долгоживущим изотопам урана (табл. 4).

Как видно, цифры в двух приведенных таблицах (табл. 3, 4) полностью совпадают, но трактовки их существенно отличаются.

Особо нужно сказать о позиции МАГАТЭ в отношении природного урана, находящегося в равновесии со всеми своими дочерними продуктами распада. В [4]

(табл. 1–3) в качестве уровня освобождения от контроля материала, содержащего радионуклиды природного происхождения, рекомендована величина удельной активности каждого радионуклида цепочки распада урана, равная 1 Бк/г.

В НРБ-99/2009 [3] при нормировании содержания природных радионуклидов в строительных материалах из уранового ряда учитывается только содержание  $^{226}\text{Ra}$ , не принимая во внимание  $^{238}\text{U}$  и  $^{234}\text{U}$ . Тем самым подчёркивается главенствующая роль  $^{226}\text{Ra}$  в процессе дозообразования, и одинаковое рекомендуемое содержание  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{234}\text{U}$  и  $^{238}\text{U}$  в различных материалах – по 1 Бк/кг – совсем не означает их одинаковый вклад в дозу при контакте с таким материалом. Для иллюстрации определяющей роли  $^{226}\text{Ra}$  можно привести дозиметрические характеристики этих нуклидов при внешнем и внутреннем облучении (табл. 5).

Таблица 5

## Дозиметрические характеристики радионуклидов

Радионуклид	$K_{\text{p}}, \text{P} \times \text{см}^2 / (\text{ч} \times \text{мКи})$	Дозовый коэффициент для населения при ингаляции, $\epsilon^{\text{возд}}$ , Зв/Бк	Дозовый коэффициент для населения при поступлении с пищей, $\epsilon^{\text{пища}}$ , Зв/Бк
$^{238}\text{U}$	0,12 <sup>*)</sup>	3,3E-6	1,2E-7
$^{235}\text{U}$	0,7	3,7E-6	1,3E-7
$^{234}\text{U}$	0,004	4,2E-6	1,3E-7
$^{226}\text{Ra}^*$	9,0	4,5E-6	1,5E-6

Примечание: \*) в условиях равновесия с короткоживущими дочерними радионуклидами

При внешнем облучении  $^{226}\text{Ra}$  создаёт мощность дозы внешнего излучения в (12,9–2250) раз больше, чем та же активность изотопов урана. При ингаляции дозовый коэффициент  $^{226}\text{Ra}$  в 1,1–1,4) раза больше, чем дозовый коэффициент изотопов урана, а при поступлении с пищей – больше в 11,5–12,5 раз. Это значит, что при всех сценариях облучения вследствие контакта с загрязнённым материалом роль содержащегося в материале  $^{226}\text{Ra}$  значительно больше, чем роль такого же количества изотопов урана.

В соответствии с п. 5.2.4 ОСПОРБ-99/2010 [1] разрешается использовать для сооружения зданий и сооружений производственного назначения материалы, содержащие до 0,74 Бк/г  $^{226}\text{Ra}$  при отсутствии в этих материалах других природных радионуклидов. Обращение в производственных условиях с сырьём, материалами и изделиями, содержащими до 0,74 Бк/г  $^{226}\text{Ra}$  при отсутствии других природных радионуклидов, допускается без ограничения по радиационному фактору (п. 5.2.5 ОСПОРБ-99/2010).

$^{235}\text{U}$  (ряд актиния) не рассматривается ни в МОНБ [4], ни в НРБ-99/2009 [3] в качестве элемента, подлежащего контролю, при учёте радионуклидов природного происхождения.

В свете вышесказанного удельная активность 1 Бк/г, рекомендованная МАГАТЭ для нуклидов уранового ряда, представляется приемлемой при установлении верхнего значения удельной активности основных радионуклидов урана в твёрдых материалах для свободного использования таких загрязнённых материалов.

## Заключение

1. В действующих НРБ-99/2009 [3] заложена возможность превышения годового предела дозы облучения персонала. Для устранения подобной возможности в новой редакции НРБ необходимо изменить трактовку понятия «предел годовой эффективной дозы техногенного облучения персонала», а именно: под годовой эффективной дозой следует принимать сумму эффективной дозы внешнего облучения, полученной не за календарный год, а за *любой произвольно взятый временной интервал, равный одному году*, и ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения, обусловленной поступлением в организм радионуклидов за этот же период.

2. Предлагаемые изменения не будут затрагивать существующий порядок отчетности служб радиационной безопасности по истечении календарного года. В то же

время, потребуется определенная корректировка регламента индивидуального дозиметрического контроля.

3. В Приложение 3 к ОСПОРБ-99/2010 [1] «Удельные активности техногенных радионуклидов, при которых допускается неограниченное использование материалов» не включены изотопы урана  $^{234}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$  и  $^{238}\text{U}$ , что противоречит п. 5.2.10 ОСПОРБ-99/2010 [1], согласно которому они должны быть отнесены к техногенным источникам излучения.

4. Предлагается дополнить Приложение 3 к новой редакции ОСПОРБ изотопами урана  $^{234}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$ ,  $^{238}\text{U}$ , установив значение удельной активности каждого из них 1 Бк/г в твердых материалах для неограниченного использования.

**Для цитирования:** Симаков А.В., Абрамов Ю.В. К разработке новых редакций норм радиационной безопасности и основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 15–19.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-15-19

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 5. P. 15–19

Radiation Safety

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-15-19

## Radiation Safety Standards and Basic Health Rules for Radiation Safety: Proposal on the Development of New Versions

A. V. Simakov, Yu. V. Abramov

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: asimakov1948@mail.ru

A.V. Simakov – Head of Lab., PhD Med.; Yu.V. Abramov – Leading Researcher, PhD Tech.

### Abstract

The objective of this work is to enhance national Radiation safety standards (NRB) and Basic Health Rules for Radiation Safety (OSPORB).

This article discusses proposals how to amend new versions of the fundamental regulatory documents – national NRB and OSPORB as regards the interpretation of the term “limit of the annual effective dose of manmade individual exposure” and the health physics limiting the content of artificial radionuclides in solid materials for their unrestricted use.

In current Radiation Safety Standards, NRB-99/2009 (paragraph 3.1.5.), in contrast to the Federal Law of 09.01.1996 No 3-FZ “On the Public Radiation Protection” and provisions of draft International Basic Safety Standards, annual effective dose means gross effective dose of external and internal exposure, received for the calendar year. The article describes the situation where the doses of a conditional worker do not exceed the dose limits in a single calendar year, i.e. < 50 mSv, however, for any arbitrarily taken time interval equal to one year, the annual dose limit of 50 mSv is repeatedly exceeded. Therefore, the following amendment is proposed to be made in new version of the NRB: “Annual effective dose means the sum of the effective external dose received for any arbitrarily taken time interval equal to one year and the ambient effective internal dose due to the intake of radionuclides in the body over the same period”.

In current Basic Health Rules for Radiation Safety, OSPORB 99/2010, Annex 3 “The Specific Activities of Artificial Radionuclides, at which Unrestricted Use of Materials is Permitted” does not include the uranium isotopes  $^{234}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$  and  $^{238}\text{U}$ ; this contradicts paragraph 5.2.10 of OSPORB-99/2010, according to which these isotopes should be attributed to manmade radiation sources.

The article justifies the expediency of establishing the upper value of the specific activity of 1 Bq/g for the main uranium radionuclides in solid materials in case of their unlimited use.

The supplement of Appendix 3 is proposed to the new version of the OSPORB with uranium isotopes  $^{234}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$ ,  $^{238}\text{U}$ , setting the standard for their specific activity of 1 Bq/g in solid materials for unlimited use.

**Key words:** radiation safety standards, dose limit, workers, health physics regulation

Article received: 10.03.2019. Accepted for publication: 10.07.2019

### REFERENCES

1. SP 2.6.1.2612-10. Basic Health Rules for Radiation Safety (OSPORB-99/2010) in ed. Amendment number 1, approved by the Statement of the Chief Medical Officer of the Russian Federation of 16.09.2013 № 43. (in Russian).
2. Federal Law of 09.01.1996 № 3-FZ “On the Public Radiation Protection”. (in Russian).
3. SanPiN 2.6.1.2523-09. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009) Moscow. 2009. 100 p. (in Russian).
4. IAEA Safety Standards. Radiological Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. General Safety Requirements, Part 3. IAEA Vienna, 2015. 518 p.
5. SP 2.6.1.799-99. Basic Health Rules for Radiation Safety (OSPORB-99). Minzdrav of Russia. 2000. 98 p. (in Russian).
6. The Government Statement of the Russian Federation of 19 October 2012 № 1069 “On the Criteria for classifying solid, liquid and gaseous wastes as radioactive wastes, criteria for classifying radioactive wastes as special radioactive wastes and disposed radioactive wastes, and criteria for classifying disposed radioactive wastes”. (in Russian).

**For citation:** Simakov AV, Abramov YuV. Radiation Safety Standards and Basic Health Rules for Radiation Safety: Proposal on the Development of New Versions. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(5):15-9. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-15-19

Л.А. Суворова, И.А. Галстян, Н.М. Надежина, В.Ю. Нугис, М.Г. Козлова,  
И.Е. Андрианова, В.Н. Мальцев, Б.Б. Мороз

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

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

Л.А. Суворова – в.н.с., д.б.н.; И.А. Галстян – зав. лаб., д.м.н., доцент; Н.М. Надежина – в.н.с., к.м.н.;  
В.Ю. Нугис – зав. лаб., д.б.н.; М.Г. Козлова – н.с.; И.Е. Андрианова – в.н.с., д.м.н.; В.Н. Мальцев – в.н.с., д.м.н., проф.;  
Б.Б. Мороз – зав. лаб., академик РАН

### Реферат

**Цель:** На основании ретроспективного анализа результатов длительного наблюдения больных, перенесших ОЛБ, уточнить частоту, нозологические формы, сроки развития и особенности клинического течения развившихся в отдаленные сроки онкогематологических заболеваний.

**Материал и методы:** Анализ имеющихся в архиве ФМБЦ им. А.И. Бурназяна историй болезни 157 больных, перенесших ОЛБ разной степени тяжести, и некоторых научных публикаций. У 8 больных, перенесших ОЛБ I–III степени тяжести, в отдаленном периоде развились различные онкогематологические заболевания: у 5 больных – миелодиспластические синдромы (МДС), у 2 – хронический миелолейкоз (ХМЛ) и у 1 – острый миеломонобластный лейкоз (ОММЛ).

**Результаты:** Избыток абсолютного риска развития МДС и лейкозов в группе равен  $7,2 \times 10^{-4}$  человеко-лет/Гр. Все больные подверглись относительно равномерному облучению. МДС развился у 5 пациентов, перенесших ОЛБ в результате однократного острого гамма-бета- и гамма-нейтронного облучения в дозах 1,2–5,0 Гр. Нозологические формы МДС: с однолинейной дисплазией, с мультилинейной дисплазией (2 случая), с кольцевыми сидеробластами, с избытком бластов. Длительность латентного периода составила от 3 до 31 года. Возраст в момент облучения 28–55 лет. ХМЛ Ph-позитивной формы выявлен у 2 больных. Дозы гамма-бета-облучения 2,0 и 4,3 Гр. Возраст пациентов в момент облучения 22 и 25 лет. Заболевания развились через 3 и 15 лет после перенесенной ОЛБ и характеризовались длительным периодом неактивной фазы (10 и 7 лет), которая завершилась бластным кризом. ОММЛ у больного, пострадавшего во время аварии на ЧАЭС и с 1990 г. наблюдавшегося в УНЦРМ, развился через 11,8 лет после облучения в дозе 3,0 Гр. Анализ доступных клинических данных позволяет поставить под сомнение диагноз острого лейкоза, и предположить, что у больного развился хронический миеломоноцитарный лейкоз.

**Заключение:** Полученные результаты свидетельствуют о том, что для радиационного лейкозогенеза характерными являются хронические формы лейкозов нередко с длительной предшествующей цитопенической стадией (МДС). Несомненно, существенным фактором реализации лейкозогенного эффекта является равномерность лучевого воздействия. Кроме того, нельзя исключить, что носительство вирусов гепатитов В и С также сыграло свою роль в формировании МДС.

**Ключевые слова:** острая лучевая болезнь, радиационно-индуцированный лейкоз, миелодиспластический синдром, эритропения, хронический миелолейкоз, острый миеломонобластный лейкоз, бластный криз, анемия, тромбоцитопения

Поступила: 02.07.2018. Принята к публикации: 10.07.2019

### Введение

Существование лейкозогенного эффекта облучения было доказано во многих клинко-эпидемиологических и экспериментальных работах. Появление лейкозов в отдаленные сроки продемонстрировано при различных видах радиационного воздействия: внешнем и внутреннем, остром, хроническом и фракционированном.

Лейкозы – один из первых по времени возникновения отдаленных эффектов облучения. Считается, что их появление возможно уже через 2 года после радиационного воздействия. В соответствии с ранее полученными данными, максимальная частота лейкозов, индуцированных облучением, наблюдалась в интервале 5–10 лет после воздействия [1]. После атомной бомбардировки Японии прошло уже более 70 лет, однако частота онкогематологических заболеваний и МДС среди пострадавших по-прежнему превышает фоновые значения [2].

Считается, что радиационное воздействие может вызывать развитие практически всех морфологических форм лейкозов, кроме хронического лимфолейкоза [3].

Еще в 1963 г. Е.Г. Гольдберг [1], анализируя экспериментальные данные, результаты наблюдения за жителями Хиросимы и Нагасаки, за рентгенологами и радиологами, начавшими свою трудовую деятельность

в первой половине XX века, и др., обратил внимание на то, что развитию индуцированного облучением заболевания, как правило, предшествует фаза панцитопенической картины периферической крови. Острые формы лейкозов у жителей японских городов, переживших атомную бомбардировку, протекали по типу алейкемических, с глубокой анемией, клинически напоминающая апластическую анемию [4]. Многие радиобиологи также придерживались мнения, что при развитии радиационно-индуцированных лейкозов характерной является предшествующая панцитопеническая стадия и крайняя незрелость, монотонность цитологического состава клеток, не способных к дифференциации [1, 4].

Так как лейкозы в обычных условиях являются редкими заболеваниями (1–6 случаев на 100 тыс. населения в большинстве стран мира [5]), то увеличение общего числа их на несколько случаев в когорте сразу же приводит к существенному увеличению частоты над фоном. Соответственно, общее количество наблюдений лейкозов, которые могут быть этиологически связаны с радиационным воздействием, в мире невелико. Поэтому все имеющиеся описания до сих пор вызывают большой интерес с точки зрения выявления закономерностей развития заболевания, поиска особенностей клинического течения, морфологии и др.

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России на протяжении многих десятилетий оказывает медицинскую помощь пострадавшим в различных радиационных авариях и осуществляет медицинское наблюдение за ними в отдаленном периоде. Среди 157 больных, перенесших ОЛБ различной степени тяжести и длительно наблюдавшихся в клиническом отделе, в разные годы было диагностировано 8 онкогематологических заболеваний. К сожалению, в связи с распадом СССР в 1990 г. большинство участников аварии на ЧАЭС, перенесших ОЛБ, перешли под наблюдение Украинского научного центра радиационной медицины (УНЦРМ), и динамическое наблюдение их в ФМБЦ было прекращено. У 3 из этих больных, наблюдавшихся до 1990 г. в нашей клинике, онкогематологические заболевания были диагностированы по месту жительства на Украине, и сведения о нозологической форме заболевания и характере его течения мы имеем только из литературных источников [6, 7].

Целью настоящей работы является анализ на основе доступных архивных данных частоты выявления, особенностей клинического течения и клинико-морфологических форм онкогематологических заболеваний, развившихся в отдаленном периоде после перенесенной ОЛБ.

### Материал и методы

В целях сравнения на первом этапе работы было оценено состояние периферической крови в периоде отдаленных последствий у больных, перенесших ОЛБ, но без развившихся онкогематологических заболеваний. При этом были использованы материалы многолетнего наблюдения в клинике ФМБЦ 114 мужчин, пострадавших от относительно равномерного гамма-бета-облучения в различных радиационных авариях (табл. 1).

Лейкозы развились у 8 из 157 человек, перенесших ОЛБ различной степени тяжести и длительно (в среднем  $19,7 \pm 1,8$  лет) наблюдавшихся в ФМБЦ. Пять из этих больных подверглись относительно равномерному гамма-бета-облучению при аварии на Чернобыльской АЭС в апреле 1986 г. Один из 8 пациентов в марте 1956 г. попал в зону относительно равномерного гамма-бета воздействия, где находился 15–20 мин в кабине автомобиля. Еще один пациент

подвергся острому аварийному, также относительно равномерному, гамма-бета-облучению при выполнении плановых работ на Нововоронежской АЭС в 1969 г. Восьмой пострадавший подвергся воздействию относительно равномерного гамма-нейтронного излучения во время экспериментальных работ.

Для выявления особенностей формирования онкогематологических заболеваний и уточнения их диагнозов были проанализированы все истории болезни за весь период наблюдения в клинике ФМБЦ с момента поступления больного в стационар после аварийного облучения и до развития заболевания.

Миелодиспластические синдромы (МДС) и лейкозы у больных выявлялись в разное время на протяжении длительного периода, начиная с 1960 и до 2017 г. Соответственно, диагностические возможности в каждом конкретном случае существенно различались. Несмотря на это, была сделана попытка представить установленные ранее диагнозы МДС в соответствии с современной классификацией ВОЗ (2016 г.) [8].

До 1986 г. у всех больных, перенесших ОЛБ, при повторном выявлении в периферической крови каких-либо отклонений проводилось исследование костномозгового кроветворения (пункция и трепанобиопсия). Больные же, пострадавшие во время аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г., по субъективным причинам от этих исследований категорически отказывались.

### Результаты

Сведения, приведенные в табл. 1, демонстрируют, что спустя 2 года у пациентов, перенесших ОЛБ, большинство среднегрупповых показателей периферической крови вернулись к нормальным величинам. Однако средний уровень тромбоцитов, на протяжении 2–10 лет находясь в пределах нормальных величин, тяготел к нижней границе нормы. Анализ индивидуальных кривых динамики показателей крови в этой группе выявил, что у 22,7 % больных обнаруживалась преходящая тромбоцитопения, у 12,2 % – лейкопения, у 13,1 % – нейтропения, у 10,5 % – лимфоцитопения. Эти цитопенические состояния умеренны по своей глубине и явных клинических проявлений не имели. Их появление свидетельствует о феномене субкомпенсации гемопоеза в отдаленные сроки после перенесенной ОЛБ.

Таблица 1

#### Среднегрупповые показатели крови в различные временные периоды у лиц, перенесших ОЛБ в результате гамма-бета-облучения (без учета первых 2 лет)

Показатели	2–5 лет	5–10 лет	10–20 лет	Норма
Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	$4,6 \pm 0,04$	$4,4 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,1$
Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	$6,1 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,7$	$6,4 \pm 0,1$
Палочкоядерные нейтрофилы ( $\times 10^9/л$ )	$0,2 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,03$	$0,2 \pm 0,04$	$2,7 \pm 0,4$ %*
Сегментоядерные нейтрофилы ( $\times 10^9/л$ )	$3,2 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$	$57,6 \pm 1,1$ %*
Лимфоциты ( $\times 10^9/л$ )	$2,0 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$32,0 \pm 1,2$ %*
Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )	$212,5 \pm 3,8$	$232,0 \pm 23,3$	$253,6 \pm 19,9$	$250,0 \pm 7,3$
Количество обследованных	85	51	32	–
Количество анализов	1135	561	406	–

Примечание: \* – для нейтрофилов и лимфоцитов в графе «Норма» представлены не абсолютные значения, а их процентное содержание в лейкоцитарной формуле согласно данным, приведенным в публикации [9]

Именно это состояние и может быть основой для развития различных онкогематологических заболеваний.

Краткая радиационно-дозиметрическая и клиническая характеристика пациентов с развившимися онкогематологическими заболеваниями приведена в табл. 2 и 3. Ретроспективный анализ историй болезни и доступных публикаций [6, 7] позволил выявить, что среди 157 больных, перенесших ОЛБ, в отдаленные сроки у 5 больных был установлен диагноз МДС: у 1 больного – МДС с однолинейной дисплазией; у 1 – МДС с кольцевыми сидеробластами, у 2 – МДС с мультилинейной дисплазией, у 1 – острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), трансформация из МДС с избытком бластов. У одного больного – острый миеломоноцитарный лейкоз (ОММЛ). У 2 больных был выявлен хронический миелолейкоз (ХМЛ), Ph-позитивная форма.

При 8 случаях онкогематологических заболеваний в группе из 157 больных, перенесших ОЛБ, за 3902 человеко-лет (ч.-л.) наблюдения при средней дозе на группу – 2,85 Гр абсолютный риск заболеть лейкозом или МДС равен  $20,5 \times 10^{-4}$ . Избыток абсолютного риска равен  $7,2 \times 10^{-4}$  ч.-л./Гр, что практически вдвое превышает избыток абсолютного риска, рассчитанного для японской когорты –  $3,45 \times 10^{-4}$  ч.-л./Зв (2,52–4,42) [10]. Анализ формирования и клинического течения заболеваний у этих больных интересен с точки зрения выявления клинических особенностей радиационных МДС и лейкозов.

Клиническое течение заболевания у больного П.Н.Н. (табл. 3) отличалось большим своеобразием. Симптомы в начальной стадии не были характерными для эритремии. Обычно в дебюте этого заболевания выявляется бессимптомное повышение количества эритроцитов и гемоглобина. Однако у П.Н.Н. развитию постоянного эритроцитоза, начиная с 2000 г., предшествовала явно выраженная фаза колебаний числа эритроцитов и гемоглобина, как в сторону снижения, так и в сторону повышения. При этом трепанобиопсия в 2005 г. выявила тенденцию к гипоплазии кроветворения. После стабилизации показателей эритроцитов на уровне, превышающем верхнюю границу нормы, и ис-

ключения всех возможных соматических причин вторичного эритроцитоза диагноз больного трактовался как эритремия с трансформацией из МДС с однолинейной дисплазией.

У больного С.Р.Р. (табл. 3) заболевание возникло спустя 5,5 лет после относительно равномерного гамма-нейтронного облучения и протекало в течение 10 лет. Несмотря на постоянно высказываемые предположения о развитии МДС, на протяжении длительного времени изменения в кроветворной системе больного рассматривались как индуцированные хроническим вирусным гепатитом В. Известно, что при всех формах вирусного гепатита нередко развиваются одно-, двух- или треххростковые цитопении [11, 12]. Тромбоцитопении при хроническом гепатите С могут наблюдаться у 11,1 % больных [13–15]. Однако в финале заболевания у С.Р.Р. развился нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов. В клеточных элементах гранулоцитарного ростка появились признаки дисплазии. Сохранялись нормохромная анемия, тромбоцитопения. Больной умер в 1987 г. (через 16 лет после перенесенной ОЛБ), в городской клинической больнице г. Москвы. В качестве причины смерти указан цирроз печени. Анализ имеющихся клинико-гематологических данных, пересмотр доступных цитологических и гистологических препаратов позволяет предположить, что наряду с заболеванием печени у пациента развился МДС с мультилинейной дисплазией.

Больной Б.Г.В. (табл. 3) наблюдался в ФМБЦ до 1990 г., затем он перешел под наблюдение УНЦРМ. Течение и клинические особенности заболевания проанализированы нами только по литературным данным [6, 7]. В них описывается развитие МДС с кольцевыми сидеробластами, который в течение 55 дней с момента установления диагноза привел к смерти больного. Трудно согласиться с подобным описанием течения заболевания. По данным архива ФМБЦ, с 1987 г. у больного в крови выявлялась умеренная тромбоцитопения (до  $135 \times 10^9/\text{л}$ ) и анемия. Уровень эритроцитов в течение последующих 6 лет снижался до  $3,7 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин – до 100 г/л. В начале марта 1993 г. при уровне

Таблица 2

**Общая характеристика больных с развившимися в отдаленный период ОЛБ онкогематологическими заболеваниями**

№ пп	Ф.И.О.	Дата аварии	Вид излучения	Возраст в момент облучения	Доза, Гр	Степень ОЛБ	Осложнения в остром периоде ОЛБ	Год смерти
1	К.П.М.	16.03.56	гамма-бета	22	2,0 (расчетная)	II	–	1969
2	П.Н.Н.	07.05.69	гамма-бета	28	1,2 (расчетная)	I	–	2007
3	С.Р.Р.	26.05.71	гамма-нейтронное	28	>5,0 (расчетная)	III	Острый вирусный гепатит в фазе восстановления	1987
4	Б.Г.В.	26.04.86	гамма-бета	45	4,6 (цитогенетика)	III	Острый вирусный гепатит в фазе восстановления, МЛП II	1993
5	Д.А.С.	26.04.86	гамма-бета	55	6,0 (цитогенетика)	III	Острый вирусный гепатит в фазе восстановления, МЛП II	1995
6	Д.Р.И.	26.04.86	гамма-бета	40	4,3 (цитогенетика)	II	В сентябре 1986 г. поставлен диагноз хронического персистирующего гепатита В	2017
7	Ш.В.К.	26.04.86	гамма-бета	46	3,0 (цитогенетика)	II	–	1998
8	Ю.А.П.	26.04.86	гамма-бета	25	4,3 (цитогенетика)	III	МЛП: I–II – 25 %; III–IV – 10 %	2008

**Примечание:** Цитогенетическая оценка дозы производилась по частотам дицентриков в культурах лимфоцитов периферической крови

Таблица 3

**Клинико-морфологические особенности онкогематологических заболеваний у больных, перенесших ОЛБ**

№ пп	Ф.И.О.	Заболевания печени	Величина лаг-периода (годы)	Первичные клинические проявления	Изменения периферической крови	Исследования костномозгового кроветворения	Диагноз (год установления) гематологического заболевания	Исход
1	К.П.М.	нет	3	-	После периода разгара ОЛБ отмечалось замедленное восстановление лейкопоза, в течение длительного времени сохранялись нейтропения и лимфопения. Через 2,5 года отмечена тенденция к лейкоцитозу, левый сдвиг до миелоцитов, базофилы 2–3 % и эозинофилия (глистная инвазия). В 1959: нейтрофильный лейкоцитоз и тромбоцитоз; в 1960 г.: лейкоциты $60,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты более $1000,0 \times 10^9/\text{л}$	1959 г.: расширение гранулоцитарного ростка до 82 % при клеточности пунжата $192,0 \times 10^9/\text{л}$ . 1966 г. (трепанобиопсия): значительная гиперплазия с преимущественным расширением гранулоцитарного ростка и выраженным его омоложением. 1968 г. (трепанобиопсия): костный мозг тотально гиперплазирован, значительное увеличение количества клеток с бластной структурой ядра, очаговый фиброз. 1969 г.: 41,8 % бластов	ХМЛ, Ph+ (1960)	Смерть в 1969 г.
2	П.Н.Н.	нет	31	Жалобы на головные боли, головокружения, одышку	В 2000 г. колебания количества эритроцитов ( $3,7-7,9 \times 10^{12}/\text{л}$ ), ретикулоциты 12–21 %; в 2002 г.: гемоглобин 175 г/л, эритроциты $6,1 \times 10^{12}/\text{л}$	2005 г.: (трепанобиопсия) : наклонность к типоплазии	МДС с одиночной дисплазией с трансформацией в эритремию (2002)	Смерть в 2007 г. от остро нарушенного мозгового кровообращения
3	С.Р.Р.	В периоде восстановления перенесенного вирусного гепатит В	4	С 1975 г. – выраженные кровотечения	Через 6 месяцев отмечалось снижение уровня эритроцитов до $3,7-4,0 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобина до 115–125 г/л, цветовой показатель 0,85–0,97, ретикулоциты 3,0–11,0%, нестойкая лейкопения со снижением уровня лейкоцитов до $3,3-3,7 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы $1,7-2,0 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты $0,6-0,7 \times 10^9/\text{л}$ ; с 1975 г. стойкая тромбоцитопения ( $133,0-149,0 \times 10^9/\text{л}$ , позднее $63,0-98,0 \times 10^9/\text{л}$ ), в 1987 г.: нейтрофильный лейкоцитоз с левым сдвигом до миелоцитов, в клеточных элементах гранулоцитарного ростка – признаки дисплазии, сохранялись нормохромная анемия, тромбоцитопения.	1975 г. (трепанобиопсия): гиперплазия костного мозга, кровянистая паренхима – 65–68 %, очаговость в распределении зон кровянистой ткани, в ее морфологическом составе увеличение количества малодифференцированных клеточных элементов, диффузный миелофиброз. Миелограмма: увеличенное количество миелокарицитов, умеренно суженный пул пролиферирующих гранулоцитов (до 7 %), увеличение количества эозинофилов	МДС с мультиформной дисплазией (1977)	Смерть в 1987 г. от цирроза печени
4	Б.Г.В.	В периоде восстановления перенесенного вирусного гепатит В	5	Слабость, одышка, кровотечения десен	В 1987 г. тромбоцитопения ( $135 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия лейкопения ( $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$ ); с 1989 г. умеренное снижение количества эритроцитов до $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$ и гемоглобина до 100 г/л, постоянная тромбоцитопения (до $100 \times 10^9/\text{л}$ ), переходящая нестойкая лейкопения (до $3,7 \times 10^9/\text{л}$ ) сопровождалась практически постоянной нейтропенией (до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) с палочкоядерным сдвигом; в 1992 г.: тромбоцитопения до $102 \times 10^9/\text{л}$ , лейкопения – $3,7 \times 10^9/\text{л}$ ; в 1993 г.: гемоглобин 68 г/л, эритроциты $2,66 \times 10^{12}/\text{л}$ , цветовой показатель 0,8, тромбоциты $46,0 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты $2,95 \times 10^9/\text{л}$ , в крови 2 % метамиелоцитов, 10 % палочкоядерных нейтрофилов, выражены анизоцитоз, пойкилоцитоз, нормоциты – 10:100, СОЭ 16 мм/ч	С 1990 г. большой наблюдался в УНЦРМ. 1993 г. (миелограмма) на фоне сниженной клеточности ( $13,0 \times 10^9/\text{л}$ ) эритроидный росток составлял 18 %, в его элементах выявлялись признаки дисэритропоэза: двуядерные нормоциты с явлениями карioreкисса, вакуолизация ядра и цитоплазмы, наличие хроматинных мостиков между ядрами	МДС с кольцевыми сидеробластами (1993)	Смерть в 1993 г. от отека легких

5	Д.А.С.	В периоде восстановления перенесенной острой вирусной гепатит В	4	-	В 1990–1994 гг. отмечалась практически постоянная анемия (эритроциты до $3,5 \times 10^{12}/л$ ); в 1990–1992 гг. – нестойкая тромбоцитопения ( $150,0–170,0 \times 10^9/л$ ), уровень лейкоцитов и нейтрофилов оставался в пределах нормы, но в ноябре 1990 г. (причина не ясна) и августе 1992 г. (обострение хронического бронхита) отмечено появление палочкоядерного сдвига; в 1991–1992 гг.: стойкая нормохромная анемия (эритроциты $3,9 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин $120–130 г/л$ ), тромбоцитопения ( $148,0–160,0 \times 10^9/л$ ); в 1995 г. – стойкая анемия с минимальным содержанием эритроцитов ( $2,4 \times 10^{12}/л$ ), содержание гранулоцитов и лимфоцитов колебалось в пределах нормы	Нет сведений (с 1994 г. большой наблюдался в УНЦРМ)	МДС с мультилинейной дисплазией (1995)	Смерть в 1995 г.
6	Д.Р.И.	В анамнезе в доавирином периоде – синдром Жильбера. В сентябре 1986 г. в крови выявлен НВsAg и установлен диагноз хронического персистирующего гепатита В с морфологическим подтверждением. В 1998 г. выявлены антитела к вирусу гепатита С.	-	2015 г. – слабость, одышка, головкружение	Практически постоянная с 1987 по 2014 гг. умеренная переходящая тромбоцитопения ( $100,0–150,0 \times 10^9/л$ ). В мае 2015 г. лучевая терапия (35 Гр) по поводу рака простаты. В декабре 2015 г. панцитопения (лейкоциты $2,9 \times 10^9/л$ , тромбоциты $90 \times 10^9/л$ , эритроциты $3,56 \times 10^{12}/л$ )	25.05.2016: аспират беден клеточными элементами; избыток бластов, умеренная морфодисплазия. 09.06.16: избыток бластов – 12,8 %, умеренная морфодисплазия, бластные клетки относятся к различным линиям дифференцировки, преобладают бласты с чертами анаплазии; иммунофенотип соответствует острому миелоидному лейкозу; при цитогенетическом исследовании обнаруживается сигнал от участка 11 (q23); 14.10.2016: полиморфо-клеточный костно-мозговой аспират со сниженным количеством миелокариотитов и наличием бластоподобных клеток (2,4 %)	ОМЛ, трансформация из МДС с избытком бластов, (2016)	Смерть в 2017 г. от двусторонней пневмонии
7	Ш.В.К.	нет	3	-	В 1987 г.: колебания уровня лейкоцитов $3,1–5,3 \times 10^9/л$ , умеренный нестойкий моноцитоз до 16 %, тромбоциты $120,0–134,0 \times 10^9/л$ ; в 1988 г.: переходящий моноцитоз до 22 %, единичные плазматические клетки, нормохромная анемия (эритроциты менее $4,0 \times 10^{12}/л$ , цветовой показатель $0,96–1,09$ ), тромбоциты $130,0–180,0 \times 10^9/л$ ; в 1989 г.: эритроциты $4,2–4,3 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты $180,0–193,0 \times 10^9/л$ , переходящий моноцитоз; в 1997 г.: лейкоцитоз, обусловленный моноцитозом, появление в периферической крови миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов (до $8,1 \times 10^9/л$ ). После проведения цитостатической терапии развивалась лейкопения, уменьшилось количество незрелых форм клеточных элементов в крови. На протяжении всего периода болезни отмечались анемия и тромбоцитопения	Нет сведений (с 1990 г. большой наблюдался в УНЦРМ)	ОММЛ (1998) (ХММЛ?)	Смерть в 1998 г. на фоне тяжелой легочной, почечной и сердечной недостаточности (двусторонняя пневмония, токсическая нефропатия, ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь)
8	Ю.А.П.	2001 г. – хронический гепатит С	15	С 2007 г. обильная слабость, потливость, фебрильная лихорадка	В 1987 г.: лейкоциты $3,7–6,1 \times 10^9/л$ (незаживающие лучевые язвы); в 1989 г.: лейкоциты $3,5–15,2 \times 10^9/л$ , левый сдвиг до миелоцитов, тромбоциты $123,0–235,0 \times 10^9/л$ ; в 1991–1998 гг.: умеренные переходящие лейко- и нейтропения, тромбоцитопения; в 2001 г.: лейкоцитоз $13,8 \times 10^9/л$ , тромбоцитоз $395,0 \times 10^9/л$ , в 2004 г. на фоне обострения хронического бронхита отмечено повышение уровня лейкоцитов до $16,9 \times 10^9/л$ , снизившееся после проведения антибактериальной терапии до $12,4 \times 10^9/л$ , эритроциты $5,0 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты $328–379 \times 10^9/л$ , по данным УЗИ – спленомегалия; в 2007 г.: эритроциты $3,0 \times 10^{12}/л$ , Нб $115 г/л$ , тромбоциты $535 \times 10^9/л$ , в 2008 г.: лейкоцитоз $19,0–27,7 \times 10^9/л$ , левый сдвиг до миелоцитов, тромбоциты $156–222 \times 10^9/л$	2007 г.: цитогенетическое исследование – кариотип 46, XY, t(9,22), Ph+ в 95 % клеток; В мае 2008 г. миелограмма без особенностей; в июне 2008 г.: диспластические изменения в гранулоцитарном и тромбоцитарном ростках	ХМЛ, Ph+ (2007)	Смерть в 2008 г.

гемоглобина в крови 100 г/л количество тромбоцитов снизилось до  $60 \times 10^9/\text{л}$ . В клеточных элементах эритроидного ростка выявлялись признаки дисплазии. Вероятнее всего, возникновение первых признаков нарушения кроветворения следует отнести к середине 1988–1989 гг., когда появились стойкие тромбоцитопения и анемия. МДС развился через 2–2,5 года после острого лучевого воздействия и протекал торпидно, по крайней мере, в течение 4,5–5,0 лет. Резкое ухудшение состояния развилось в 1993 г. и привело к смерти больного.

У больного Д.А.С. (табл. 3), течение заболевания которого, как и в предыдущем наблюдении, также оценивалось по литературным данным [7], начало болезни мы склонны отнести к моменту появления стойкой анемии, т. е. к 1990 г. В таком случае следует констатировать, что МДС с мультилинейной дисплазией развился через 4 года после облучения, протекал торпидно в течение 5 лет, привел к значительному утяжелению состояния больного и его смерти в течение 59 дней.

У больного Д.Р.И. (табл. 3) преходящая, умеренная по глубине тромбоцитопения отмечалась на протяжении всего периода наблюдения с сентября 1986 г. Она была непостоянной, ее эпизоды часто совпадали с увеличением активности хронического гепатита. Заболевание может рассматриваться как МДС с избытком бластов на фоне хронического гепатита с трансформацией в 2016 г. в ОМЛ. При цитогенетическом анализе клеток костного мозга с помощью mFISH-метода был обнаружен аномальный комплексный клон, в том числе с тетрасомией по 8 хромосоме (8 метафаз при кариотипировании 21 клетки) [16]. Нельзя исключить, что пусковым фактором для начала трансформации послужило проведение лучевой терапии по поводу рака предстательной железы.

Следующее наблюдение с точки зрения уточнения диагноза, которое стало возможным при ретроспективной оценке развития лейкоза в отдаленном периоде ОЛБ, представляет еще больший интерес. Трудности анализа, как и в предыдущих случаях, обусловлены тем, что пациент Ш.В.К. (табл. 3) после перенесенной ОЛБ наблюдался в разных лечебных учреждениях: до 1990 г. в ФМБЦ, а в дальнейшем – в клинике УНЦРМ [7]. У него через 6 мес после перенесенной ОЛБ средней степени тяжести не отмечалось полного восстановления гемопоэза. В периферической крови периодически выявлялись снижение уровня лейкоцитов до  $3,1 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов до  $120\text{--}134 \times 10^9/\text{л}$ , нестойкий относительный моноцитоз до 16 %. Через один год и девять месяцев после облучения (1988 г.) в крови определялся абсолютный моноцитоз ( $1,0 \times 10^9/\text{л}$  и более). Таким образом, ОММЛ, диагностированный в 1997 г. в УНЦРМ, начался с лейкоцитоза, обусловленного моноцитозом, появлением в периферической крови миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов (до  $8,1 \times 10^9/\text{л}$ ). После проведения цитостатической терапии развилась лейкопения, уменьшилось количество незрелых форм клеточных элементов в крови. На протяжении всего периода болезни отмечались анемия и тромбоцитопения. Больной умер в 1998 г. на 133 день болезни (4,5 мес).

Латентный период от момента облучения и до момента манифестации лейкоза составил 11,8 лет. Этот случай – единственный из восьми пострадиационных онкогематологических заболеваний, который был оценен как вариант острого лейкоза. Наличие абсолютного моноцитоза в крови с 1988 г., хотя и при отсутствии информации о состоянии периферической крови за период от 1991 г. и до манифестации заболевания в 1998 г., позволяет предположить, что данное заболевание может являться хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ). Однако эта версия может быть рассмотрена только гипотетически.

Для хронической формы миеломоноцитарного лейкоза длительное время единственным изменением в периферической крови является наличие высокого содержания моноцитов без признаков изменения в других ростках кроветворения. Такая разновидность патологии протекает в скрытой форме, проявляясь лишь анемической симптоматикой. Поскольку в работе [7] отсутствуют сведения о динамическом наблюдении за клинико-гематологическим статусом пациента, остается неясным, сохранялся ли моноцитоз после 1990 г., и когда пациент был впервые госпитализирован в клинику УНЦРМ. Ответы на эти вопросы могли бы пролить свет на особенности формирования заболевания у больного Ш.В.К. и еще раз подтвердить гипотезу об обязательности периода миелодисплазии в формировании лейкоза в отдаленные сроки после радиационного воздействия.

У еще двух самых молодых по возрасту в момент облучения пациентов К.П.М. и Ю.А.П. (22 и 25 лет), в группе перенесших ОЛБ, развился ХМЛ, Ph-позитивная форма (табл. 3).

Особенно интересен случай пациента Ю.А.П. Ранее мы сообщали, что в мае 2004 г. у него была взята венозная кровь для получения колоний кроветворных клеток с целью поиска в них радиационно-индуцированных стабильных хромосомных перестроек [17]. Данная работа была выполнена Ю.В. Ольшанской в лаборатории кариологии Гематологического научного центра (заведующая проф. Е.В. Домрачева). Не останавливаясь подробно на использованных методиках, отметим, что в тех колониях, где наблюдались митозы, во всех имелся клон с делецией хромосомы 22, что позволило заподозрить наличие  $t(9;22)$ , обозначаемой как Ph-хромосома и характерной, наряду с некоторыми другими гемобластозами, для ХМЛ. В конечном результате среди мононуклеарных клеток после FISH-окрашивания зондами к химерному гену BCR-ABL было обнаружено 6 % клеток, несущих эту транслокацию. На момент этого исследования никаких клинических проявлений заболевания у пациента не наблюдалось. К сожалению, наш пациент был выписан из стационара до получения этих результатов и в течение последующих 2,5 лет отказывался от повторной госпитализации. Поэтому исследование миелограммы не было осуществлено. В декабре 2006 г. пациент снова поступил в клинику с картиной бластного криза ХМЛ. G-окрашивание (в лаборатории кариологии Гематологического научного центра) позволило выявить в клетках костного мозга

кариотип 46, XY, del(5p), t(9;22). Наличие дополнительных к Ph-хромосоме перестроек часто появляется в период бластного криза ХМЛ и имеет плохое прогностическое значение. В 92 % интерфазных клеток наблюдался Ph-позитивный FISH-сигнал. В дальнейшем после проведения цитостатической терапии в клетках костного мозга наблюдалась единичная Ph-хромосома. Однако при возникновении нового бластного криза в части метафаз из костного мозга было обнаружено по две Ph-хромосомы. Интересно, что в культуре лейкоцитов периферической крови, поставленной в июне 2008 г. без стимулятора пролиферации лимфоцитов фитогемагглютинаина, в 94 % метафаз имелось по две Ph-хромосомы, и лишь в 6 % наблюдалась одна Ph-хромосома. Это явно цитогенетически демонстрировало наличие бластных клеток в крови в фазе бластного криза у данного пациента.

### Обсуждение

Проведенный анализ архивного материала позволил выявить, что у 8 из 157 пациентов в отдаленном периоде ОЛБ сформировались онкогематологические заболевания. У 7 из этих 8 больных выявлены хронические миелопролиферативные заболевания, которым свойственно медленное течение с наличием довольно длительной неактивной фазы. При анализе клиникогематологического материала было установлено, что у 5 из этих 7 пациентов развились различные формы МДС (с однолинейной дисплазией, с мультилинейной дисплазией, с кольцевыми сидеробластами, с избытком бластов), у 2 – ХМЛ. Диагноз ОММЛ, установленный в УНЦРМ, вызывает сомнения в связи с выявлением абсолютного моноцитоза в крови у этого больного уже через 1 год и 9 мес после перенесенной ОЛБ и, соответственно, за 9 лет до выявления заболевания.

Полученные данные подтверждают существующее представление о том, что для радиационных лейкозов характерна длительная предшествующая цитопеническая стадия (МДС).

Общей для большинства больных этой группы (6 из 8) является доза воздействия более 3 Гр. У 5 больных поглощенная доза превышала 4 Зв. Эти больные перенесли ОЛБ II–III степени тяжести.

Кроме того, на примере больных данной группы можно говорить, что очень существенным фактором в реализации лейкозогенного эффекта облучения является равномерность лучевого воздействия. Все больные, у которых в отдаленные сроки развились онкогематологические заболевания, подверглись относительно равномерному облучению всего тела во время аварии. Ни у одного больного, пострадавшего от неравномерного облучения, в течение длительного периода наблюдения в ФМБЦ подобные заболевания выявлены не были.

Особое внимание следует обратить на то, что у пяти из восьми пациентов в анамнезе имелся вирусный гепатит. К сожалению, отсутствие эффективных методов выявления вирусов гепатита в гемотрансфузионных средах до середины 90-х годов прошлого века при

необходимости массивных гемотрансфузий при лечении ОЛБ II–IV степени тяжести, привело к развитию хронических вирусных гепатитов у многих выживших больных.

В последнее десятилетие проблема хронических вирусных гепатитов (ХВГ) приобрела особое значение в гематологической клинике. Установление возможности репликации HBV и HCV не только в печени, но и в клетках крови (макрофаг/гистиоцит, В-лимфоцит) привело к тому, что в настоящее время именно этими свойствами вируса объясняется развитие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов С и В. По данным многих авторов, в крови наиболее часто развивается 1–3-ростковая цитопения. Тромбоцитопении и анемии возникают при хроническом вирусном гепатите В у 20,5 % и 18,8 % больных, при хроническом вирусном гепатите С – у 15,7 и 11,1 % соответственно [14]. Чаще всего цитопения выявляется при хронических гепатитах, характеризующихся низкой активностью воспалительного процесса в печени и стойкой виремией. В большинстве случаев цитопения в периферической крови является отражением неэффективного гемопоэза и лишь у небольшого числа пациентов связана с аплазией кроветворения [10–15]. В развитии цитопении при МДС также может играть определенную роль наличие в клетках других вирусов. При иммуногистохимических исследованиях трепанатов костного мозга в мегакариоцитах, лимфоидных клетках, клетках эритроидного и гранулоцитарного ростков выявляется вирус Эпштейна–Барра, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1 и 2 типа [18].

### Заключение

Ретроспективный анализ течения онкогематологических заболеваний у перенесших ОЛБ, позволил обнаружить у всех больных задолго до установления диагноза изменения в картине периферической крови. К сожалению, у 5 больных, пострадавших во время аварии на ЧАЭС, они не были расценены как показания для исследования состояния костномозгового кроветворения. В связи с этим заболевания выявлялись и начинали лечиться на поздней стадии.

Надо отметить, что, как было указано выше, неглубокие преходящие цитопенические состояния обнаруживаются у 10,5–22,7 % больных, перенесших ОЛБ. Учитывая, что риск развития МДС и лейкозов в отдаленные сроки среди больных, перенесших ОЛБ, очень высок, план обследования в случае повторного выявления изменений в картине периферической крови должен обязательно включать цитологическое, гистологическое и цитогенетическое исследования костного мозга.

**Для цитирования:** Суворова Л.А., Галстян И.А., Надежина Н.М., Нугис В.Ю., Козлова М.Г., Андрианова И.Е., Мальцев В.Н., Мороз Б.Б. Особенности формирования онкогематологических заболеваний в отдаленные сроки после перенесенной острой лучевой болезни // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 20–27.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-20-27

**Characters of Oncohematological Disease Formation in Long Terms after Acute Radiation Sickness**

**L.A. Suvorova, I.A. Galstian, N.M. Nadejina, V.Yu. Nugis, M.G. Kozlova,  
I.E. Andrianova, V.N. Maltsev, B.B. Moroz**

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

L.A. Suvorova – Leading Researcher, Dr. Sci. Med.; I.A. Galstian – Head of Lab., Assoc. Prof., Dr. Sci. Med.; N.M. Nadejina – Leading Researcher, PhD Med.; V.Yu. Nugis – Head of Lab., Dr. Sci. Biol.; M.G. Kozlova – Researcher; I.E. Andrianova – Leading Researcher, Dr. Sci. Med.; V.N. Mal'tsev – Leading Researcher, Prof., Dr. Sci. Med.; B.B. Moroz – Head of Lab., Academician of RAS

**Abstract**

**Purpose:** To clarify the frequency, nosological forms, the timing of development and the features of the clinical course of developed oncohematological diseases on the basis of a retrospective analysis of the results of long-term follow-up of patients who underwent acute radiation syndrome (ARS).

**Material and methods:** An analysis of clinical histories from archives of A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of 157 patients who underwent ARS of varying severity, and some scientific publications. Various oncohematological diseases developed in the long-term period in 8 patients with ARS I–III severity: in 5 patients – myelodysplastic syndromes (MDS), in 2 – chronic myeloid leukemia (CML) and in 1 – acute myelomonoblastic leukemia (OMML).

**Results:** The excess absolute risk of developing MDS and leukemia in the group is  $7.2 \times 10^{-4}$  man-years/Gy. All patients underwent relatively uniform irradiation. MDS developed in 5 patients who underwent ARS as a result of a single acute gamma-beta- and gamma-neutron irradiation at doses of 1.2–5.0 Gy. Nosological forms of MDS: with unilinear dysplasia, with multilinear dysplasia (2 cases), with ringed sideroblasts, with excess blasts. The latency period lasted from 3 to 31 years. Age at the time of irradiation was 28–55 years. CML, Ph-positive form, was detected in 2 patients. Doses of gamma-beta-radiation were 2.0 and 4.3 Gy. Age of patients at the time of irradiation was 22 and 25 years. Diseases developed 3 and 15 years after the undergone ARS and were characterized by a long period of inactive phase (10 and 7 years), which resulted in a blast crisis. OMML in the patient, who suffered during the Chernobyl accident and since 1990 was observed in the URCRM, developed 11.8 years after irradiation at a dose of 3.0 Gy. An analysis of available clinical data makes it possible to question the diagnosis of acute leukemia, and to suppose that chronic myelomonocytic leukemia developed in this patient.

**Conclusion:** The obtained data indicate that chronic leukemia forms are characteristic for radiation leukemia, often with a long preceding cytopenic stage (MDS). An essential factor in the realization of the leukemogenic effect is the uniformity of the whole body exposure undoubtedly. In addition, it can't be ruled out that the carriage of hepatitis B and C viruses also played a role in the formation of MDS.

**Key words:** acute radiation syndrome, radiation leukemia, myelodysplastic syndrome, erythremia, chronic myeloid leukemia, acute myelomonoblastic leukemia, blast crisis, anemia, thrombocytopenia

Article received: 02.07.2018. Accepted for publication: 10.07.2019

**REFERENCES**

- Goldberg ED. Leukemia and radiation. Tomsk: Izd. Tomskogo universiteta; 1963. 72 p. (in Russian).
- Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y. Late effect of atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2012;95(3):232-8.
- Shigeto F, Hosokawa T, Inoue S. Cases of blood disease in people who survived the explosion of an atomic bomb. In: *The study of the consequences of nuclear explosions.* Moscow: Medicina; 1964. P. 231-93. (in Russian).
- Lapteva-Popova M.S. Changes in blood in chronic radiation sickness (experimental data). *Medical Radiology.* 1958;3(2):53-60. (in Russian).
- Epidemiological studies of radiation and cancer. Annex A. UN General Assembly 54 session. 2006. 350 p. (in Russian).
- Klimenko VI, Lubarec TE, Kovalenko A.N., Djagil IS, Klimenko SV. Refractory anemia with ringed sideroblasts in a patient who underwent an acute radiation sickness of the III stage as a result of the Chernobyl NPP accident. *Hematology and Transfusiology.* 1999;44(3):45-6. (in Russian).
- Bebeshko VG, Kovalenko AN, Belyi DA. Acute radiation syndrome and its consequences (based on 15-year observation of the health of people affected by the Chernobyl catastrophe). Ternopol: TGMU, Ukrmedkniga; 2006. 434 p. (in Russian).
- Gluzman DE, Scljarenko LM, Ivanivskaya TS et al. New WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemias (version of 2016 y.). *Oncology.* 2016; 3(18): 184-91. (in Russian).
- Sokolov VV, Gribova IA. Hematologic indices of a healthy person. Moscow: Medicina; 1972. 104 p. (in Russian).
- Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Rep. 12, Part 1. Cancer: 1950–1990. *Rad. Res.* 1996;146(1):1-27.
- Frank GA, Ivashkin VT, Lukina EA, Sijsoeva EP, Horoshko ND, Cvetaeva NV, et al. Hepatitis C virus in blood cells and bone marrow with unclear hematological syndromes. *Hematology and transfusiology.* 2000;45(5):13-7. (in Russian).
- De Almeida AJ, Campos-de-Magalht M, de Melo Marc OP, Brandão-Mello CE, Okawa ME, de Oliveira RV, et al. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study. *Ann. Hematol.* 2004;83(7):434-40.
- Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Review article: hepatitis C virus-related extra-hepatic disease aetiopathogenesis and management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004;20(2):129-41.
- Arjamkina OL. Hematologic parallels in chronic viral hepatitis B and C. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2005;(8):47-51. (in Russian).
- Mihajlova EA, Jadrinskaja VN, Savchenko VG. Aplastic anemia and viral hepatitis (post-hepatic aplastic anemia). *Therapeutic Archive.* 1999;71(7):64-9. (in Russian).
- Nugis VYu, Galstian IA, Suvorova LA, Nadejina NM, Davtian AA, Nikitina VA, et al. The case of acute leukemia in an emergency irradiated patient with an identified cytogenetic clones in the bone marrow. *Hematology and Transfusiology.* 2017;62(2):90-5. (in Russian).
- Kotenko KV, Bushmanov AY, Nugis VYu, Domracheva EV, Olshanskiya JuV, Dudochkina NE, Kozlova MG. Cytogenetic methods for estimation of mutagenic activity of ionizing radiation. *Bioprotection and Biosafety.* 2011;3(2): 24-30. (in Russian).
- Kaplanskaja LF, Glasko EN. Algorithm for trepanobiopsies of the bone marrow in myelodysplastic syndromes. *Archive of Pathology.* 2014;76(1):50-6. (in Russian).

**For citation:** Suvorova LA, Galstian IA, Nadejina NM, Nugis VYu, Kozlova MG, Andrianova IE, Maltsev VN, Moroz BB. Characters of Oncohematological Disease Formation in Long Terms after Acute Radiation Sickness. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(5):20-7. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-20-27

**Н.С. Яковлева<sup>1</sup>, В.И. Амосов<sup>1</sup>, А.А. Сперанская<sup>1</sup>, В.П. Золотницкая<sup>1</sup>, В.А. Ратников<sup>2</sup>****КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ТОКСИЧНОСТИ**

1. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nataljayakovleva@yandex.ru;  
2. Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург

Н.С. Яковлева – врач-рентгенолог; В.И. Амосов – зав. кафедрой, д.м.н., проф., член ESR; А.А. Сперанская – д.м.н., проф., член ESR; В.П. Золотницкая – с.н.с., д.б.н.; В.А. Ратников – зам. главного врача, д.м.н., проф., член ESR

**Реферат**

**Цель:** Определить лучевые формы поражения легочной ткани при амиодарон-индуцированной легочной токсичности (АИЛТ) по данным рентгеновской компьютерной томографии.

**Материал и методы:** При комплексном клиничко-лучевом обследовании 110 пациентов, имевших прием амиодарона в анамнезе и изменения в легких по данным первичного КТ-исследования, диагноз АИЛТ был подтвержден у 90 пациентов (всего 214 КТ-исследования). Из них в 81 % случаев КТ выполнялась в динамике от 2 (34 %) до 5 и более раз (20 %), период наблюдения от 1 месяца до 10 лет. Средний возраст больных составил 71 год (ж/м – 21/69). ОФЭКТ выполнена у 52 % пациентов, из них в 39 % случаев в динамике (от 2 до 4 раз). Всем пациентам проведено клиническое обследование, спирометрия, комплексное исследование функции внешнего дыхания (КИФВД) при возможности его выполнения, эхокардиография.

**Результаты:** Наиболее редко встречающейся формой АИЛТ (3 %) была острая форма с клиникой респираторного дистресс-синдрома и летальным исходом. В 68 % случаев АИЛТ наблюдалась подострая форма, при манифестации которой определялись полиморфные изменения в легочной ткани, существенно затрудняющие дифференциальную диагностику с онкологическими процессами, другими интерстициальными заболеваниями легких, присоединением тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии (ТЭЛА). В 38 % случаев определялся переход подострой в хроническую форму заболевания, в 23 % случаев хроническая форма выявлялась при первичном КТ-исследовании. По данным нашего исследования, односторонние изменения, отчетливый градиент распространения изменений в краниокаудальном направлении или наоборот, не являлись патогномичными признаками амиодарон-индуцированных альвеолитов. Также не был отмечен признак повышенной плотности зон альвеолярной инфильтрации и различные очаговые изменения, отмечаемые в литературных источниках. Лучевой симптом «сотового легкого» не характерен для хронических форм АИЛТ. Выявление вновь появившегося КТ-признака «матового стекла» на всех стадиях процесса свидетельствовало об активности/обострении текущего процесса, требовавшего назначения терапии в полном объеме.

**Заключение:** Диагноз амиодарон-индуцированной легочной токсичности является диагнозом исключения. Это обусловлено многообразием клинических форм АИЛТ, ограничением проведения инвазивных методик и отсутствием специфических маркеров при гистологическом и цитологическом исследованиях. Наиболее доступную и важную роль в выявлении и мониторинге потенциально возможных токсических эффектов препарата занимает лучевая диагностика. Компьютерная томография позволяет выявить признаки активности процесса (острая, подострая, хроническая формы), которые имеют ведущее значение для ведения пациентов.

**Ключевые слова:** амиодарон-индуцированная легочная токсичность, амиодарон, мультирезозная компьютерная томография

Поступила: 14.12.2018. Принята в печать: 10.07.2019

**Введение**

Амиодарона гидрохлорид – препарат, относящийся к группе антиаритмических препаратов III класса по классификации E.M.V.Williams (1984), его использование началось с 1967 г. Амиодарон на настоящий момент занимает ведущие позиции в антиаритмической терапии и используется с целью купирования и профилактики угрожающих жизни пароксизмальных нарушений ритма [1]. По данным ряда исследований, в кардиологии амиодарон показывает более высокую эффективность по сравнению с другими классами антиаритмических средств (соталол, пропafenон), которая достигает 60 %. Необходимость в имплантации кардиостимулятора у пациентов, принимавших амиодарон, возникает в 2 раза реже по сравнению с группой пациентов, принимающих соталол/пропafenон [2, 3].

Пневмотоксичность амиодарона и особенности клиничко-рентгенологических форм амиодарон-индуцированных поражений легких связаны с фармакодинамикой препарата, в том числе с длительным периодом полувыведения активного метаболита деэтиламиодарона и выраженным кумулятивным действием [4]. По данным различных авторов, пневмо-

токсический эффект амиодарона из всех возможных токсических эффектов занимает от 11,4 до 17 %. Для сравнения токсическое действие на щитовидную железу в виде гипо- и гипертиреоза составляет 6 и 2 % соответственно, поражение печени – около 1 % [4].

В зарубежной практике АИЛТ относят к так называемой медикаментозной болезни легких (drug induced lung disease), куда относят любые формы проявлений легочной токсичности всех лекарственных групп, обладающих пневмотоксичным эффектом [5–7]. В НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, на базе которого выполнено исследование, используется классификация М.М. Ильковича [8], согласно которой токсико-аллергические альвеолиты на различные агенты (в том числе АИЛТ) относятся к группе фиброзирующих болезней легких.

Данные бронхоскопической диагностики АИЛТ с выполнением бронхоальвеолярных смывов и исследования лаважной жидкости или гистологическое исследование биоптата легких не является специфичным для амиодарона; присутствие «пенистых» макрофагов может соответствовать диагнозу, однако эти клетки

можно также увидеть при исследовании половины пациентов, получающих амиодарон, но без каких-либо признаков АИЛТ [9, 10]. Поэтому выполнение бронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярной жидкости целесообразно у данной группы пациентов только с целью дифференциальной диагностики и исключения других причин изменений в легких, таких как воспалительные и неопластические изменения [10]. Морфологическая верификация у пациентов данной группы, имеющих низкий функциональный ресурс ввиду тяжелого соматического статуса, крайне опасна из-за высокой летальности в послеоперационном периоде, в том числе при проведении видеоторакоскопической биопсии.

В то же время изменения в легких, выявляемых по данным КТ у пациентов на разных стадиях процесса, не всегда представляется возможным отнести к той или иной группе интерстициальных пневмоний. На настоящий момент не существует единой концепции в терминологии и формировании заключения врача-рентгенолога. Таким образом, остро встают задачи изучения возможных КТ-паттернов для диагностики и дифференциальной диагностики различных форм АИЛТ.

Цель исследования – определить лучевые формы поражения легочной ткани при АИЛТ по данным компьютерной томографии.

### Материал и методы

Были обследованы и проанализированы ретро- и проспективно клиничко-лучевые данные 110 пациентов, наблюдавшихся с подозрением на АИЛТ в НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 2006 по 2018 гг. В исследование были включены пациенты с известным фактом приема амиодарона в анамнезе и с наличием изменений в легких по данным компьютерной томографии. Диагноз АИЛТ был установлен в 90 случаях. В 67,8 % случаях использовались низкодозовые схемы применения амиодарона (200 мг в день), 24,4 % пациентов в начальный период лечения амиодароном получали более высокие дозы препарата (400 мг/день), с последующим снижением дозы, 7,8 % пациентов имели данные в анамнезе о внутривенном введении высоких доз (900 мг) амиодарона.

Средний возраст пациентов на момент обращения составил 71 (55–82) год, 69 мужчин, 21 женщина.

В исследование включены результаты компьютерной томографии, выполнявшейся на базе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на аппаратах Asteion Multi 4 (Toshiba) и Optima 660 (General Electric) с выполнением высоко разрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) и, при необходимости, функциональной ВРКТ и КТ-ангиографии, а также данные компьютерной томографии из других медицинских учреждений у больных, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в клиниках ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (всего 214 исследования). Из них в 81 % случаев КТ выполнялась в динамике от 2 (34 %) до 5 и более раз (20 %). Период наблюдения пациентов, в который вы-

полнялись контрольные лучевые исследования, составил 0,1–10 лет.

52 % пациентам с диагнозом АИЛТ было выполнено радиоизотопное исследование (ОФЭКТ, перфузионная сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-МАО), которое у 39 % пациентов выполнялось в динамике на фоне проводимой терапии. У всех пациентов проводилась эхокардиография и исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, КИФВД).

### Результаты и обсуждение

При анализе клиничко-рентгенологической картины 90 пациентов с установленным диагнозом АИЛТ выделены три основные формы: острая (в 3 % случаев), подострая (68 % случаев) и хроническая (23 + 38 % случаев).

Диагностика острых форм амиодарон-индуцированной легочной токсичности не представляет собой сложности. Это обусловлено яркой клинической картиной в виде респираторного дистресс-синдрома, отчетливой зависимостью между воздействием препарата и появлением симптомов, соответствием тяжести состояния пациента и выявляемых рентгенологических изменений в легких (по типу диффузного альвеолярного повреждения, диффузного альвеолярного кровоизлияния или острой интерстициальной пневмонии) (рис. 1, табл. 1).

Таблица 1

КТ-симптомы острых форм АИЛТ

КТ-симптомы	Абс.	%
Двусторонняя инфильтрация интерстициального типа	3	100,0
Диффузная интерстициальная инфильтрация	1	33,3
Пятнистый характер интерстициальной инфильтрации	2	66,7
Фокусы альвеолярной инфильтрации	1	33,3
Интерстициальная инфильтрация по типу «бульжной мостовой»	2	66,7
Гидроторакс	3	100,0
Выпот в полости перикарда	3	100,0
Медиастинальная лимфоаденопатия	3	100,0
Легочная гипертензия	3	100,0
Кардиомегалия	3	100,0

Однозначно можно утверждать, что схемы приема более высоких насыщающих доз амиодарона, а также внутривенный способ его введения сопряжены с возникновением острейших форм АИЛТ и высоким процентом летальности (по данным нашего исследования, – 100 % (3 случая) при острых формах АИЛТ, во всех случаях использовались схемы внутривенного введения высоких доз препарата).

На наш взгляд, различие приводимых в литературе данных по процентному соотношению острых форм в структуре АИЛТ и цифр летальности может быть обусловлено специфичностью стационаров, где проводилось лечение данных пациентов. Так, безусловно, в специализированных кардиологических стационарах цифры смертности от острых форм АИЛТ возраста-

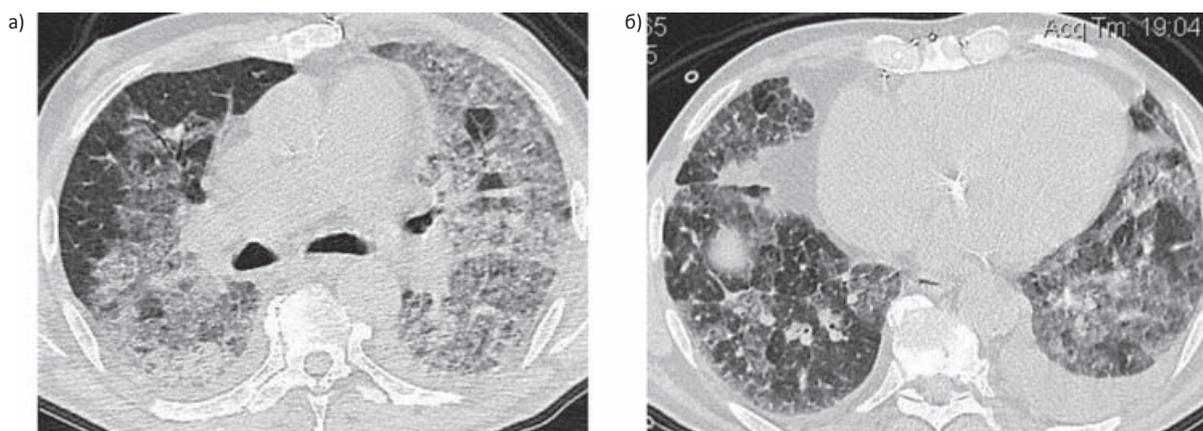


Рис. 1. Пациент 3., 79 лет, в анамнезе эпизод внутривенного введения амиодарона; поступил в клинику с нарастающей одышкой и кровохарканьем. а, б – определяются двусторонние диффузные интерстициальные изменения с пятнистым характером распределения, подчеркнутостью границ вторичных легочных долек (КТ-признак «бульжной мостовой»), кардиомегалия, значительное расширение ствола легочной артерии, двусторонний гидроторакс

ют ввиду более частого использования внутривенных схем введения препарата, использования наркоза при различных кардиологических операциях как дополнительного фактора риска возникновения АИЛТ (оксидативный стресс).

Основные затруднения возникают в диагностике подострой и хронической форм заболевания, что в первую очередь связано с наличием коморбидной патологии у данной группы пациентов и, как следствие, стертой клинической симптоматики. Зачастую ведущим и единственным симптомом являлись одышка (79 %) и слабость (67 %), которые характерны также для сердечной недостаточности и легочной гипертензии, определяемых у этих пациентов. Такие симптомы как кашель и повышение температуры, позволяющие на догоспитальном этапе заподозрить несердечный характер жалоб, наблюдались в 37 % и 18 % случаев соответственно и не являлись наиболее часто встречаемыми. На наш взгляд, малейшие изменения в самочувствии пациентов, принимающих амиодарон, в том числе усиление одышки и слабости, могут являться показаниями для назначения врачами-терапевтами амбулаторного звена компьютерной томографии как уточняющего метода исследования. Несмотря на возрастающую лучевую нагрузку, выполнение КТ оправдано, так как конвенциональное рентгенологическое исследование обуславливает большой процент ошибочной интерпретации изменений в легких в пользу застойных явлений или воспалительной инфильтрации (в 42,2 % случаев у обследованных нами пациентов имела место антибактериальная терапия на догоспитальном этапе).

Подострая форма АИЛТ наблюдалась у пациентов в 68 % случаев и развивалась на фоне низкодозовых схем приема препарата. Несмотря на литературные данные, низкодозовые схемы приема амиодарона в анамнезе или окончание его использования до настоящего КТ-исследования не должны склонять врача-рентгенолога в пользу диагноза альтернативной патологии легких. В некоторых случаях механизм повреждающего действия амиодарона обусловлен длительным приемом

препарата, а также длительным периодом полувыведения и значительным кумулятивным эффектом.

Основные КТ-симптомы поражения легких при подостром течении АИЛТ приведены в табл. 2 и рис. 2.

Таблица 2

**КТ-симптомы подострой формы АИЛТ**

КТ-симптомы	Абс.	%
Двусторонняя инфильтрация альвеолярного типа	32	52,4
Диффузная интерстициальная инфильтрация	5	8,1
Фокусы интерстициальной инфильтрации	24	39,3
Смешанная инфильтрация	26	42,6
Перибронховаскулярное распределение инфильтрации	29	47,5
Интерстициальные изменения по типу «матового стекла»	27	44,2
Участки по типу организующейся пневмонии	13	21,3
Участки консолидации легочной ткани	19	31,1
Медиастинальная лимфоаденопатия	25	40,9
Гидроторакс	17	27,8
Выпот в полости перикарда	15	24,5
Кардиомегалия	52	85,2
Легочная гипертензия	61	100,0
Плотность щитовидной железы более 80 НУ	22	36,0

Участки субплеврального уплотнения легочной ткани, в том числе близкие к треугольной форме, являлись одним из частых рентгенологических признаков (31,1 %), что требовало дообследования пациента с помощью радионуклидного исследования с подозрением на ТЭЛА мелких ветвей. ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии по данным ОФЭКТ была подтверждена у 1/3 из этой группы пациентов.

По данным нашего исследования, медиастинальная лимфоаденопатия выявлялась у 40,9 % пациентов, более выраженная в период манифестации альвеолита или в период обострения (в 16,2 %) с последующим регрессом на фоне терапии (рис. 3). Умеренная внутригрудная лимфоаденопатия встречалась в 22,3 % случаев вне зависимости от характера течения процесса и его стадии. Таким образом, лимфоаденопатия

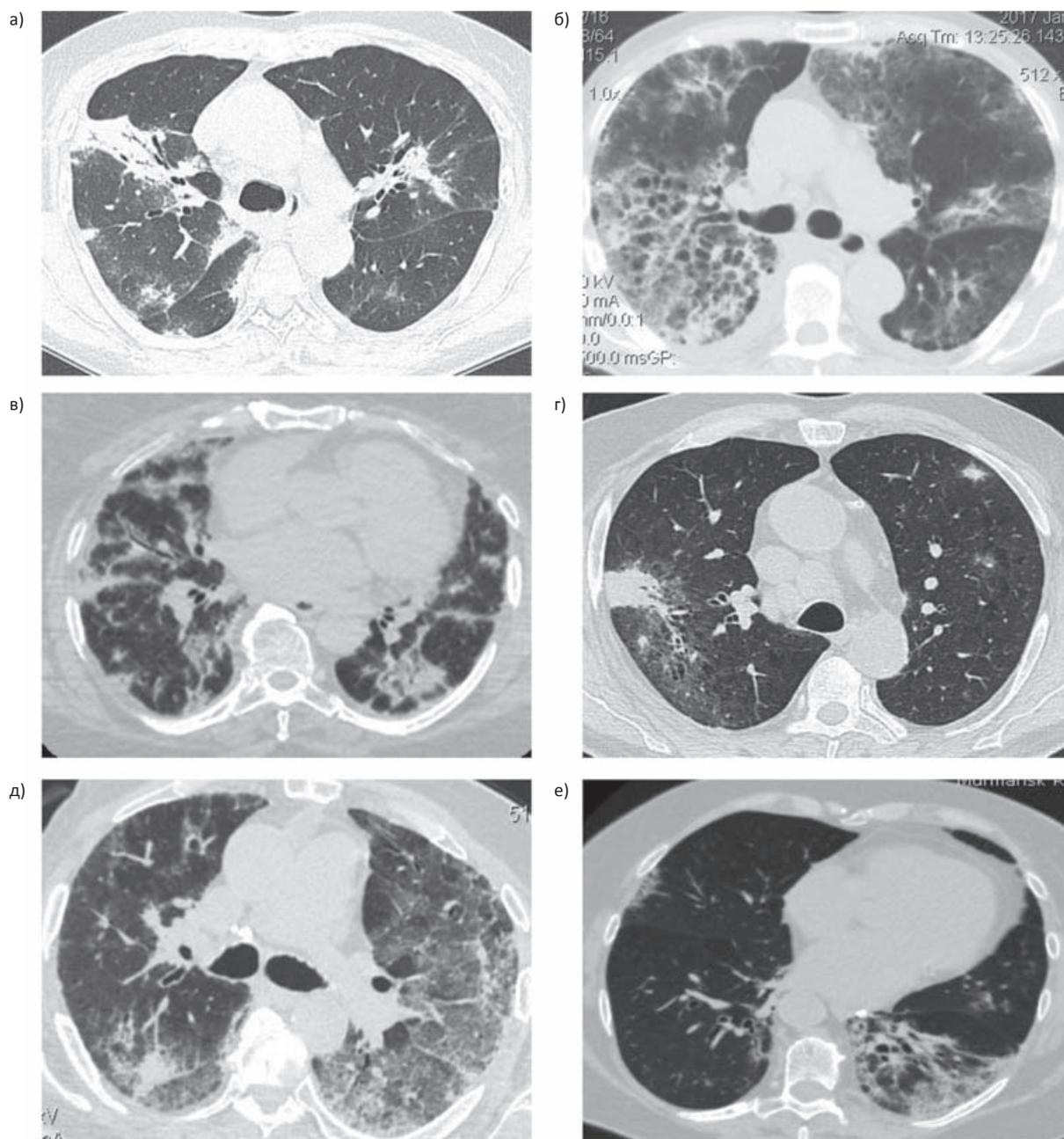


Рис. 2. Варианты КТ-изображений, наиболее часто наблюдавшихся в период манифестации подострой формы АИЛТ. а, б, в, г, д, е – двусторонние инфильтративные изменения в легких; а, в, г – фокусы или распространенная альвеолярная инфильтрация; б, д, е – инфильтрация смешанного альвеолярно-интерстициального характера; а, в, е – преимущественное перибронховаскулярное распределение инфильтративных изменений; б – участки изменения легочного рисунка по типу организуемой пневмонии; а, г, д – субплевральные участки консолидации легочной ткани; г – в верхней доле правого легкого участок консолидации легочной ткани, округлой формы, лучистыми контурами, прилежащий к плевре, признаки асимметричной лимфоаденопатии верхней паратрахеальной группы

средостения может считаться одним из часто встречающихся КТ-признаков АИЛТ, степень выраженности которой в период манифестации или обострения процесса может быть значительной. Этот факт затруднял проведение дифференциальной диагностики АИЛТ с периферическими опухолями легкого с регионарной лимфоаденопатией, лимфопролиферативными заболеваниями, другими диссеминированными процессами в легких, а также диагностику коморбидного течения АИЛТ (рис. 3г). Выявление увеличенных лимфатических узлов средостения должно быть тща-

тельно проанализировано врачом-рентгенологом. Дифференциальная диагностика крайне важна ввиду того, что как АИЛТ, так и безосновательная отмена амиодарона, как препарата первого звена в лечении тахикардий, могут приводить к летальным исходам.

Плевральный выпот был отмечен у 27,8 % пациентов с АИЛТ, однако во всех случаях наряду с проявлениями амиодарон-индуцированных интерстициальных изменений в легочной ткани, была выявлена тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии (1 случай) по данным КТ-ангиографии и мелких ветвей легочной

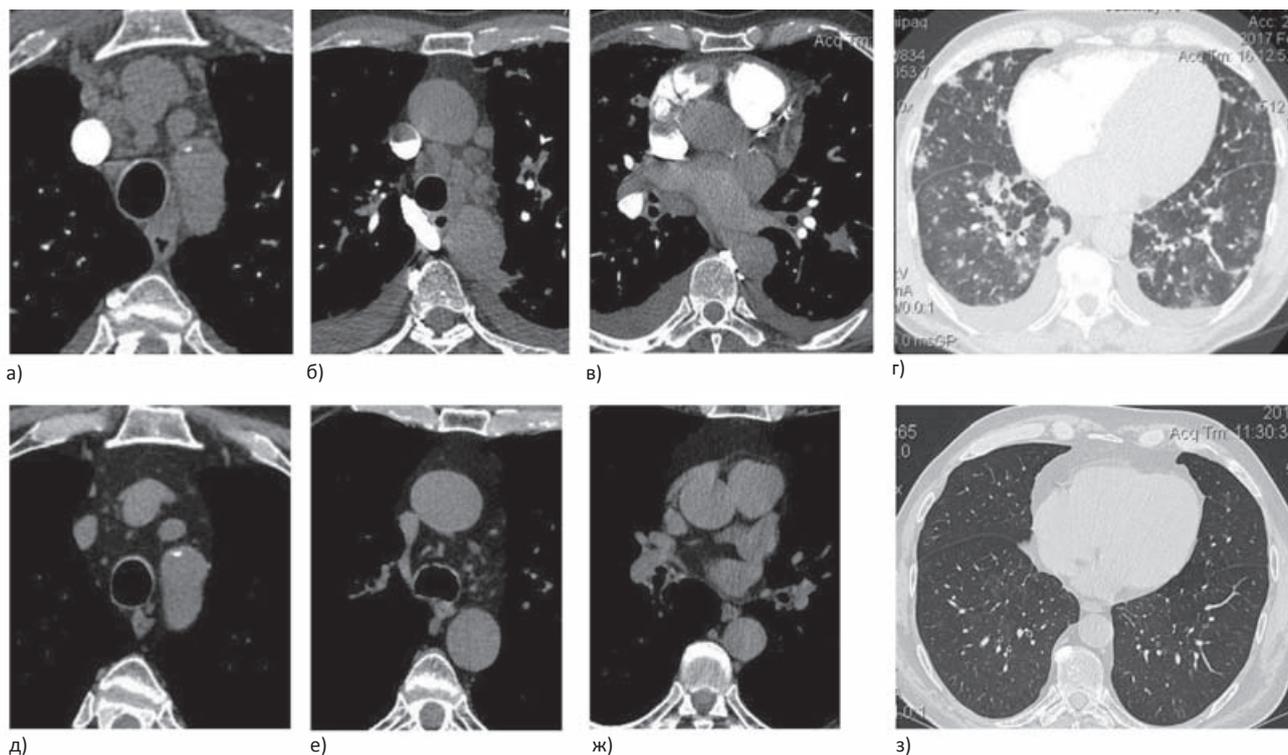


Рис. 3. Пациент К., 69 лет, низкодозовая схема приема амиодарона в течение 3 лет, подострая форма АИЛТ.  
 а, б, в, г – при первичном КТ-исследовании от 02.2017 выявляется выраженное увеличение размеров внутригрудных лимфатических узлов всех групп; двусторонний гидроторакс, проявления альвеолита, кардиомегалия;  
 д, е, ж, з – при контрольном КТ-исследовании от 03.2017 на фоне проводимой терапии определяется положительная динамика в виде регресса лимфоаденопатии, гидроторакса, проявлений текущего альвеолита

артерии (16 случаев) по данным радионуклидного исследования. Таким образом, полученные нами данные не позволяют рассматривать выпот в плевральных полостях как самостоятельную изолированную форму проявлений АИЛТ, расценивая плевральный выпот в контексте кардиологической патологии в виде сердечной недостаточности и присоединения ТЭЛА.

В 100 % случаев по данным КТ выявлялось расширение легочной артерии различной степени: от 30–35 мм в 72 % случаев, свыше 35 мм в 28 % случаев. Необходимо отметить, что у пациентов с сочетанием АИЛТ и сопутствующей патологией легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких и интерстициальные заболевания легких, определялись более высокие цифры систолического давления в легочной артерии по данным эхокардиографии (до 50–70 мм рт. ст), что обусловлено многофакторным воздействием на механизмы формирования вторичной легочной гипертензии.

В 38 % отмечался переход подострой формы заболевания в хроническую форму. В 23 % случаев признаки хронической формы заболевания определялись при первичном КТ-исследовании. Это было обусловлено стертой клинической картиной, самопроизвольным частичным регрессом текущего воспаления легочной стромы и формированием фиброзных изменений в результате позднего выявления и длительного существования процесса без необходимой терапии. Клинически эта группа пациентов характеризовалась пульмонологии как стабильная.

Обязательным лучевым симптомом у данной группы пациентов являлось наличие фиброзных изменений (табл. 3), протяженность и выраженность которых значительно варьировала (рис. 4).

Таблица 3

**КТ-симптомы хронических форм АИЛТ**

КТ-симптомы	Абс. 64	%
Двусторонние фиброзные изменения	37	57,8
С преобладанием одностороннего поражения	6	9,3
Диффузные (распространенные) фиброзные изменения	26	40,6
Локальные (непротяженные) фиброзные изменения	38	59,3
Перибронховаскулярное распределение фиброзных изменений	24	37,5
Участки субплеврального фиброза	16	25,0
Преобладание в наддиафрагмальных отделах	14	21,8
Тракционные бронхоэктазы крупных бронхов	13	20,3
Тракционные бронхиолоэктазы	31	48,4
Участки «сотового легкого»	2	3,1
Медиастинальная лимфоаденопатия умеренная	8	12,5
Выпот в полости перикарда	4	6,2
Кардиомегалия	57	89,0
Легочная гипертензия	62	96,8
Плотность щитовидной железы более 80 НУ	25	39,0

Вовлечение стенок мелких бронхов и бронхиол в зону даже непротяженных фиброзных изменений, вызывающее ремоделирование их стенок, являлось одним из факторов, который обуславливал формирование обструкции. Экзогенно-токсические альвеолиты, в т.ч. лекарственные, в функциональном плане отно-

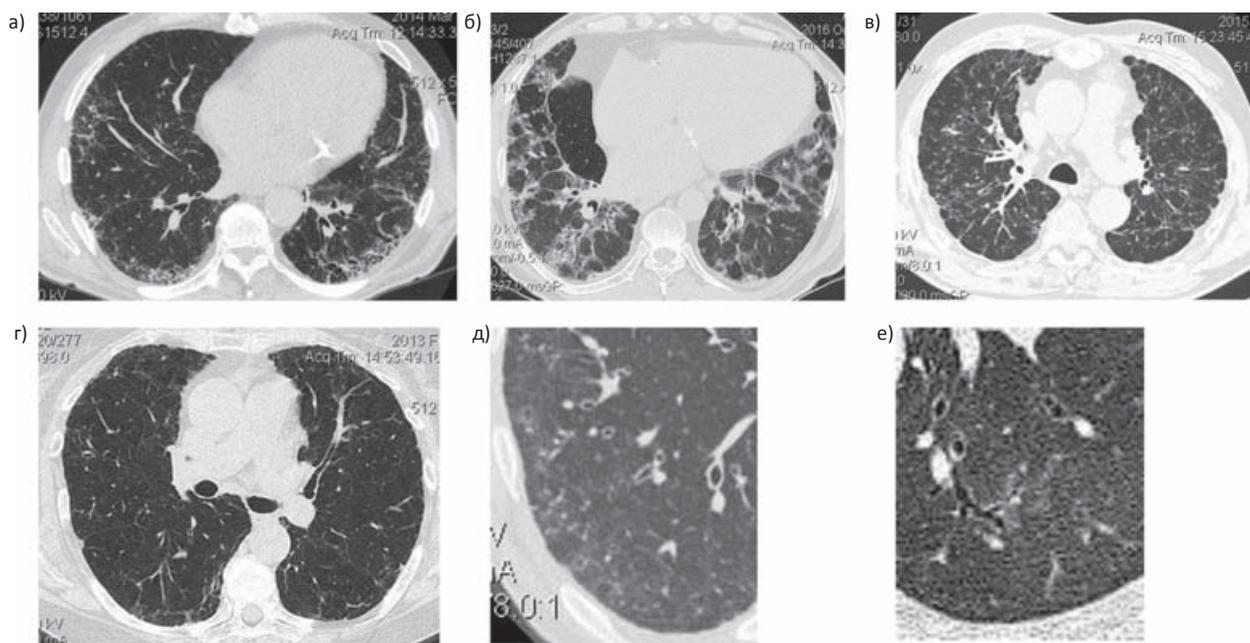


Рис. 4. Виды фиброзных изменений, выявленных у пациентов с хронической формой АИЛТ при КТ. а, б, в, г – распространенные фиброзные изменения различной степени; д, е – локальные фиброзные изменения, деформация стенок мелких бронхов и бронхиол в зоне локального пневмофиброза

сятся к рестриктивным поражениям легких. По литературным данным, развитие бронхообструктивного синдрома у таких больных встречается редко. Однако по данным нашего исследования, проявления бронхиальной обструкции при выполнении КИФВД определялись у 25,2 % пациентов (из группы были исключены пациенты с сочетанной патологией, проявляющейся бронхообструктивным синдромом – хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма). В 3,1 % случаев был выявлен КТ-симптом фиброзных изменений по типу «сотового легкого» небольшой протяженности в субплевральных отделах, что позволяет характеризовать этот признак как редко встречающийся и нехарактерный для хронической формы АИЛТ.

При переходе подострой формы в хроническую, а также при обострении (рецидивировании) процесса, наблюдались сходные лучевые симптомы, такие как сочетанные фиброзные изменения и наличие участков

изменения по типу «матового стекла» различной протяженности (67 %), фокусы альвеолярной (11 %) или смешанной инфильтрации (22 %) (рис. 5).

Существующая современная классификация интерстициальных процессов в легких имеет тенденцию к объединению рентгенологических проявлений и морфологических процессов в легких. Однако проведенное нами исследование демонстрирует сложность, а зачастую и невозможность отнесения выявленных лучевых симптомов в одну из выделенных форм интерстициальных пневмоний. На наш взгляд, является необходимым знание врачом-рентгенологом форм течения АИЛТ, детальной оценки наличия фиброзных изменений и рентгенологических признаков активности течения процесса (например, таких, как симптом «матового стекла»), так как от выявления признаков остроты/хронизации заболевания принципиально меняется пульмонологическая тактика ведения пациента.

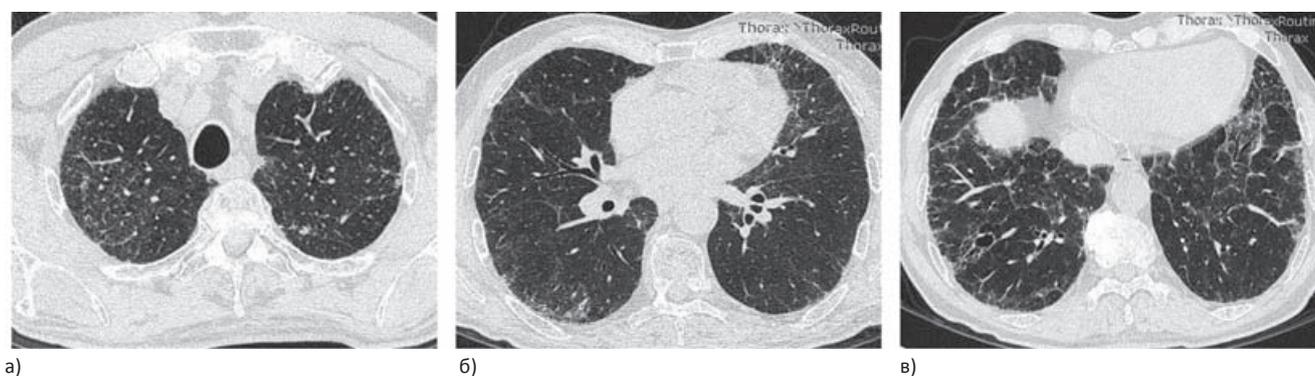


Рис. 5. Пациент Н. 67 лет, низкодозовая схема приема амиодарона в течение 2,5 лет, хроническая форма АИЛТ с КТ-признаками активности заболевания. а, б, в – при первичном КТ-исследовании определяются двусторонние распространенные ретикулярные интерстициальные изменения, непротяженные участки по типу «матового стекла» без отчетливого апико-базального градиента; в – в зоне интерстициальных изменений визуализируются тракционные бронхоэктазы

### Заключение

Таким образом, диагноз амиодарон-индуцированной легочной токсичности является диагнозом исключения. Тщательный сбор анамнеза, тесное сотрудничество с врачами клинического звена, расширенные знания интерстициальной патологии легких позволяют минимизировать процент ошибочной интерпретации получаемых КТ-данных. Лучевые методы исследования являются ведущими в диагностике и дифференциальной диагностике АИЛТ, правильность которой крайне важна, поскольку как АИЛТ, так и безосновательная отмена амиодарона как препарата первого звена

на в лечении тахикардий, могут приводить к летальным исходам.

На настоящий момент в зарубежной и отечественной кардиологической практике официально не урегулированы рекомендации по мониторингу пациентов, принимающих амиодарон, а также пациентов с установленным диагнозом АИЛТ.

**Для цитирования:** Яковлева Н.С., Амосов В.И., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Ратников В.А. Компьютерная томография в диагностике различных форм амиодарон-индуцированной легочной токсичности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 28–34.  
DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-28-34

Diagnostic Radiology

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 5. P. 28–34

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-28-34

## Computed Tomography in the Diagnosis of Various Forms of Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity

N.S. Yakovleva<sup>1</sup>, V.I. Amosov<sup>1</sup>, A.A. Speranskaia<sup>1</sup>, V.P. Zolotnitskaia<sup>1</sup>, V.A. Ratnikov<sup>2</sup>

1. I.P. Pavlova First St. Petersburg Medical State University, St. Petersburg, Russia. E-mail: nataljayakovleva@yandex.ru;
2. L.G. Sokolov Clinical Hospital No. 122, St. Petersburg, Russia

N.S. Yakovleva – Radiologist; V.I. Amosov – Head of Dep., Dr. Sci. Med, Prof., Member ERS;  
A.A. Speranskaia – Dr. Sci. Med., Prof., Member ERS; V.P. Zolotnitskaia – Senior Researcher, Dr. Sci. Biol.;  
V.A. Ratnikov – Vice-President, Med. Dep., Dr. Sci. Med., Prof., Member ERS, Member ESGE

### Abstract

**Purpose:** To determine computed tomography subtypes of amiodarone-induced pulmonary toxicity (AIPT).

**Material and methods:** We included 214 CT exams of 110 patients with history of amiodarone use. AIPT was confirmed in 90 cases. In 81 % of patients we repeat CT exam 2–5 times, observation period till 1 month to 10 years. The mean age of patients was 71 years (21 females, 69 – males). In 52 % of patients lung scintigraphy was done. We included functional lung test, spirometry, heart ultrasound in diagnostic plan.

**Results:** Only in 3 % of cases we detected acute form of AIPT. In 68 % of patients subacute form was revealed, in that cases we indentified different patterns of lung defeat, which mimic oncology disease, different types of interstitial pneumonias, small vessel pulmonary embolism. In other cases chronic form AIPT was suspected. Unilateral changes and craniocaudal gradient were not pathognomic for AIPT. We did not identify consolidation zones and nodules. Honeycombing was not a typical feature of chronic form of AIPT. Appearance of ground-glass opacity pattern was feature of lung toxicity exacerbatation.

**Conclusion:** AIPT diagnose of exclusion because of it's multiple radiological subtypes. There are no specific histological or cytological markers of the disease. Only CT could identify signs of active process and differentiate different subtypes of AIPT.

**Key words:** amiodarone, amiodarone-induced pulmonary toxicity, multislice computed tomography

Article received: 14.12.2018. Accepted for publication: 10.07.2019

### REFERENCES

1. Lyle A, Siddoway MD. Amiodarone: Guidelines for use and monitoring. Am Fam Physician. 2003. York Hospital, Pennsylvania 68:2189-96.
2. Anane C, Owusu I, Attakorah J. Monitoring amiodarone therapy in cardiac arrhythmias in the intensive care unit of a teaching hospital in Ghana. Internet J Cardiol. 2010;10(1):1-7.
3. Ward DE, Camm AJ, Spurrell R.A.J. Clinical antiarrhythmic effects of amiodarone in patients with resistant paroxysmal tadicardias. Br Heart J. 1980;44:91-5.
4. Ernawati DK, Stafford L, Hughes JD. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Br J Clin Pharmacol. 2008 Jul;66(1):82-7.
5. Producers: Foucher P, Camus P. <http://www.pneumotox.com> // Pneumotox® Website. 1997.
6. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märkl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. Open Respir Med J. 2012;6:63-74.
7. Mankikian J, Favelle O, Guillon A, Guilleminault L, Cormier B. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. Respir Med. 2014;108: 638-46.
8. Ilkovich MM. Interstitial and orthopedic lung diseases. Library Specialist Doctor. Geotar 2016; 560 p. (in Russian).
9. Kennedy JI, Myers JL, Plumb VJ, Fulmer JD. Amiodarone Pulmonary Toxicity: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations. Arch Int Med. 1987;147:50-5.
10. Vasic N, Milenkovic B, Stevic R, Jovanovic D, Djukanovic V. Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity Mimicking Metastatic Lung Disease: Case Report. J Pharmacovigilance. 2014:2-4.

**For citation:** Yakovleva NS, Amosov VI, Speranskaia AA, Zolotnitskaia VP, Ratnikov VA. Computed Tomography in the Diagnosis of Various Forms of Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(5):28-34. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-28-34

**Р.В. Зельчан, И.Г. Синилкин, А.А. Медведева, О.Д. Брагина, В.И. Чернов**

## **ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ НОВОГО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МЕЧЕННОЙ ТЕХНЕЦИЕМ-99М ПРОИЗВОДНОЙ ГЛЮКОЗЫ**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск. E-mail: r.zelchan@yandex.ru

Р.В. Зельчан – врач-радиолог, к.м.н.; И.Г. Синилкин – с.н.с., к.м.н.; А.А. Медведева – с.н.с., к.м.н.; О.Д. Брагина – м.н.с., врач-радиолог, к.м.н.; В.И. Чернов – зам. директора по научной работе, д.м.н., проф.

### **Реферат**

**Цель:** Изучить особенности распределения и выведения нового радиофармацевтического препарата (РФП) на основе меченной  $^{99m}\text{Tc}$  производной глюкозы для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний в организме экспериментальных животных.

**Материал и методы:** Основной этап исследования выполнен на 65 половозрелых конвенциональных аутбредных белых крысах и 9 кроликах породы Советская Шиншилла. Для изучения динамики изменения концентрации исследуемого РФП в плазме крови и распределения его в основных органах и тканях, а также для изучения особенностей метаболизма препарата и его выведения, исследуемый РФП вводили животным внутривенно, однократно с активностью 20 МБк. Многократное введение РФП выполняли с целью изучения кумулятивных свойств исследуемого препарата и выяснения возможностей прогнозирования процессов кумуляции по данным, полученным при однократном введении РФП. С этой целью внутривенное введение РФП осуществляли в одно и то же время 1 раз в сутки в течение 5 сут с активностью 20 МБк. Для подтверждения теории линейности фармакокинетики исследуемого РФП трем группам лабораторных животных исследуемый препарат вводили в трех уровнях активности: 10, 20 и 40 МБк. После эвтаназии в установленные сроки животным производили аутопсию и осуществляли изъятие необходимых органов и тканей. Препарированные и промытые органы помещали в пробирки для дальнейшей радиометрии с целью исследования концентраций исследуемого РФП в биопробах.

**Результаты:** Было установлено, что исследуемый РФП практически не накапливается в основных органах и тканях, аккумуляируясь в основном в почках и мочевом пузыре. Основным органом элиминации исследуемого препарата являются почки, а основным экскретом – моча. Период полувыведения препарата из крови составил 10 мин. Фармакокинетика препарата линейна и не зависит от вводимой активности, а сам препарат не обладает кумулятивными свойствами.

**Заключение:** Проведенное исследование фармакокинетики РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза показало, что препарат обладает оптимальными для диагностического средства свойствами. Препарат стойко не накапливается в основных органах и тканях, что позволяет многократно использовать его, например, на этапах динамического наблюдения онкологических пациентов.

**Ключевые слова:** радиофармпрепарат, фармакокинетика, технеций-99т, меченая глюкоза

Поступила: 20.03.2019. Принята к публикации: 10.07.2019

### **Введение**

По экспертным оценкам, потребность населения России в РФП удовлетворяется не более чем на 1–3 % [1, 2]. Как известно, наибольшее распространение в онкологии получили РФП на основе производных глюкозы [3, 4]. Существуют различные производные глюкозы, меченные радионуклидами  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$  и другие. В настоящее время в России при позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) используется РФП 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), содержащий позитронно-излучающий радионуклид фтор-18, для диагностики опухолей, выявления метастазов и оценки эффективности противоопухолевой терапии. Несмотря на высокую диагностическую информативность ПЭТ с использованием  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, широкое применение этого метода ограничено из-за его высокой стоимости, а также из-за недостаточного количества ПЭТ-центров.

Несмотря на широкое распространение в мире ПЭТ-технологий, на территории России по-прежнему остается большое количество действующих лабораторий радионуклидной диагностики онкологического профиля, оснащенных гамма-камерами. На сегодняшний день в нашей стране существует более 200 ОФЭКТ-центров (однофотонная эмиссионная компьютерная томография). Наиболее часто используемым радионуклидом для ОФЭКТ является технеций-99м, поэтому представляется актуальной разработка инновационных РФП для молекулярной визуализации

на основе меченных технецием-99м производных глюкозы [5, 6]. Главным достоинством РФП на основе производных глюкозы, меченных технецием-99м, является то, что визуализация опухоли с их использованием может быть произведена с помощью гамма-камеры, что значительно снижает стоимость диагностической процедуры [7].

Одним из таких препаратов можно считать туморотропный РФП на основе производной глюкозы, меченной технецием-99м ( $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза). Указанный препарат был разработан научными коллективами Томского политехнического университета и Томского НИИ онкологии в рамках ФЦП «Фарма-2020» [8]. В настоящее время завершены доклинические испытания функциональной пригодности и безопасности применения указанного препарата на базе Томского НИИ онкологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей распределения и выведения РФП на основе меченной  $^{99m}\text{Tc}$  производной глюкозы ( $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза) для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний в организме экспериментальных животных.

### **Материал и методы**

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Определить основные органы и ткани лабораторных животных, в которых наиболее интенсивно

накапливается, и/или в которых наиболее длительно удерживается исследуемый препарат  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза после его внутривенного введения.

2. Установить основные пути элиминации препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза из организма экспериментальных животных после внутривенного введения.

3. Установить временные интервалы очищения плазмы крови и организма в целом от исследуемого РФП после его внутривенного введения.

3. Определить (измерить) концентрацию препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза в основных органах и тканях экспериментальных животных, а также оценить содержание исследуемого РФП в основных экскретах после его внутривенного введения.

Исследования проведены в соответствии с Планом доклинических исследований (Государственный контракт № 14.N08.11.0033 от 19.05.2015, этап № 2) и «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [Мионов А.Н., 2012].

Согласно методическим рекомендациям по проведению доклинических исследований под редакцией А.Н. Мионова, обязательным является изучение распределения исследуемого препарата у экспериментальных животных после введения тем способом, который предлагается для клинического применения. Вводимое количество препарата зависит от вида экспериментальных животных. Однако вводимый объем при внутривенной инъекции не должен превышать 0,5 мл для мышей, 2,0 мл для крыс и 10 мл для кроликов и собак. Согласно этим рекомендациям, вывод животных из эксперимента осуществляется декапитацией под наркозом для мышей и крыс, а для кроликов – воздушной эмболией. Содержание животных и уход за ними производится на основании законодательных и нормативных документов, регламентирующих работу с лабораторными животными.

В качестве экспериментальных животных были использованы половозрелые белые конвенциональные аутбредные крысы, а также кролики. Содержание и уход за животными осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Для выполнения основного этапа исследования фармакокинетики РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза в исследование было включено 65 половозрелых конвенциональных аутбредных белых крыс-самцов (масса тела  $250 \pm 30$  г, возраст 10–12 нед), и 9 кроликов породы Советская Шиншилла (масса тела 2800–3100 г, возраст 12–18 мес). Кроме того, для проведения предварительных экспериментальных исследований было использовано 10 белых крыс самцов линии Вистар (масса тела  $250 \pm 30$  г, возраст 10–12 нед).

РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза вводился экспериментальным животным внутривенно. В случае с крысами препарат вводили в хвостовые вены, у кроликов для доставки препарата были выбраны краевые вены ушей. Все инвазивные манипуляции с лабораторными животными выполнялись после их предварительной наркотизации.

Для изучения динамики изменения концентрации исследуемого РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза в плазме крови (фармакокинетический профиль) и распределения его в основных органах и тканях, а также для изучения особенностей метаболизма препарата и его выведения, исследуемый РФП вводили животным внутривенно, однократно с активностью 20 МБк. В этой серии экспериментов использовались крысы и кролики.

Многократное введение РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза выполняли с целью изучения кумулятивных свойств исследуемого препарата и выяснения возможностей прогнозирования процессов кумуляции по данным, полученным при однократном введении РФП. С этой целью внутривенное введение РФП осуществляли в одно и то же время 1 раз/сут в течение 5 сут, с активностью 20 МБк. Исследование выполнялось на крысах.

Для подтверждения теории линейности фармакокинетики исследуемого РФП (независимость фармакокинетических параметров от величины вводимой активности), трем группам лабораторных животных исследуемый препарат вводили в трех уровнях активности – 10, 20 и 40 МБк. Согласно рекомендациям, изложенным в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. Мионова А.Н., необходимо изучать изменение фармакокинетических параметров лекарственного средства только в плазме крови. Поэтому для подтверждения линейности фармакокинетики в качестве основной биопробы использовалась кровь лабораторных животных. Исследование выполнялось на крысах. Распределение экспериментальных животных по группам в зависимости от режима введения и дозы РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза представлено в табл. 1.

С целью построения предварительного фармакокинетического профиля препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза и определения временных точек для забора необходимых биологических проб была выполнена серия экспериментов на 10 белых крысах. На основании данных, полученных в предварительных экспериментах, была построена кривая концентрация РФП – время и определены контрольные точки для забора биопроб, с учетом особенностей распределения изучаемого препарата. Для отбора проб были определены 9 временных точек. После внутривенного введения исследуемого препарата животных (крыс) забивали группами по 5 особей на каждый временной интервал: 30 секунд; 1; 3; 10; 30 мин; 1; 3; 10 и 24 ч. Опираясь на результаты предварительных экспериментов и рекомендации А.Н. Мионова по типу забираемой ткани и органов (рекомендуется исследовать органы животных с разной степенью кровоснабжения) для изучения концентрации РФП были выбраны следующие органы и ткани: кровь, головной мозг, сердце, легкие, печень, селезенка, тонкая кишка, толстая кишка, почки, мышечная ткань.

Было установлено, что исследуемый РФП выводится из организма экспериментальных животных путем

Таблица 1

**Распределение экспериментальных животных по группам в зависимости от режима введения и активности РФП <sup>99m</sup>Tc-1-Тио-D-глюкоза**

	Крысы		Кролики		
Однократное введение 20 МБк РФП для изучения фармакокинетического профиля в крови, а также с целью изучения распределения и накопления препарата в основных органах и тканях животных, а также для изучения метаболизма и механизмов элиминации	Многократное введение 20 МБк РФП в режиме дозирования 1 раз/сут 5 сут для изучения кумулятивных свойств исследуемого препарата	Однократное введение трех уровней активности РФП (10, 20 и 40 МБк) для подтверждения линейности фармакокинетики исследуемого препарата	Однократное введение 20 МБк РФП, для подтверждения независимости фармакокинетических параметров РФП от вида экспериментальных животных		
45	5	15	9		

клубочковой фильтрации (почками), поэтому в качестве основного экскрета была выбрана моча. Для сбора экскрета после внутривенного введения РФП животных содержали в отдельных, специальных (метаболических) клетках. При проведении исследований по изучению содержания РФП в органах и тканях после его внутривенного введения на кроликах, на каждую контрольную точку забивали по одному животному. Забор биопроб производили по аналогии с крысами.

После эвтаназии в установленные сроки животным производили аутопсию и осуществляли изъятие необходимых органов и тканей. Извлеченные органы по отдельности промывали под проточной водой для нивелирования наличия низких концентраций РФП в органе из-за присутствия в нем крови. После этого органы взвешивали с точностью до второго знака. После забора в пробирки с кровью добавляли гепарин (5 мл, 25000 МЕ) по общепринятым стандартам для предотвращения свертывания крови. Препарированные и промытые органы помещали в пробирки для дальнейшей радиометрии с целью исследования концентраций исследуемого РФП в биопробах.

Для подтверждения теории линейности фармакокинетики РФП в серии экспериментов с тремя уровнями дозы забор крови у крыс с целью радиометрии осуществляли через хвостовую вену после предварительной наркотизации без эвтаназии. В пробирки с полученной кровью также добавляли гепарин для предотвращения активации процессов свертывания свежей крови.

Поскольку готовый препарат <sup>99m</sup>Tc-1-Тио-D-глюкоза является чистым гамма-излучателем с энергией излучения 140 кэВ, для изучения микроконцентраций РФП в органах и тканях экспериментальных животных использовался радионуклидный метод. Так как значение радиохимической чистоты готового РФП <sup>99m</sup>Tc-1-Тио-D-глюкоза составляет не менее 95 %, то следует понимать, что излучаемая активность РФП прямо пропорциональна количеству препарата. Таким образом, радиохимические и физические свойства исследуемого препарата позволили определить его содержание в биопробах путем прямой радиометрии с использованием радиометра-дозкалибратора РИС-1А (НПО «Амплитуда», Россия).

Согласно правилам работы с радиометром-дозкалибратором, для измерения объемной активности в каждой биологической пробе готовые биопробы органов и тканей помещались в пластиковые пробирки объемом 10 мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета IBM SPSS Statistics 20.0. Проводился описательный и сравнительный анализ. Проверку на нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью W-теста Шапиро-Уилки. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (X), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me, Q1-Q3) для не-нормально и не-симметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных и по Z – критерию Манна-Уитни для не-нормально распределенных параметров, для сравнения зависимых данных использовался критерий Уилкоксона.

**Результаты и обсуждение**

Для построения предварительной фармакокинетической кривой (концентрация РФП в крови – время) и определения временных точек для забора биологических проб на первом этапе была выполнена серия пилотных исследований. В эксперимент были включены 10 белых крыс самцов линии Вистар, которым после предварительной наркотизации вводили внутривенно РФП <sup>99m</sup>Tc-1-Тио-D-глюкоза в хвостовую вену с активностью 20 МБк. Препарат вводился непосредственно под детектором гамма-камеры. По окончании введения «на конце иглы» производили динамическую запись серии скинтиграмм, 120 кадров по 15 с на кадр, в течение 30 мин в матрицу 256 × 256 пикселей. Исследование выполнялось на двухдетекторной гамма-камере E.CAM 180 фирмы Siemens (Германия). Животные размещались между детекторами гамма-камеры таким образом, чтобы в поле зрения детектора животное попадало целиком. Полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с помощью фирменного пакета специализированных программ E.Soft (Siemens, Германия).

Результаты пилотных исследований продемонстрировали, что в первые секунды после внутривенного введения препарат <sup>99m</sup>Tc-1-Тио-D-глюкоза достаточно быстро распределяется в плазме крови и начинает покидать кровяное русло с первой минуты после введения. При этом период полувыведения исследуемого препарата из плазмы крови составил 10 мин. Выводится исследуемый РФП почками, соответственно после перераспределения из плазмы крови

он интенсивно накапливается в почках и мочевом пузыре. В остальных органах и тканях степень аккумуляции препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза оставалась на уровне фоновых значений. Следует отметить, что через 10 мин после внутривенного введения препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза наступало непродолжительное динамическое равновесие между его концентрацией в плазме крови и моче.

По результатам проведенных исследований было установлено, что исследуемый РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза практически не накапливается в основных органах и тканях, аккумулируясь в основном в почках и мочевом пузыре. Основным органом элиминации исследуемого препарата являются почки, а основным экскретом – моча.

Опираясь на полученные данные (форма фармакокинетической кривой, период полувыведения препарата, пути элиминации препарата), были определены временные точки для забора биологических проб у лабораторных животных для изучения фармакокинетических параметров РФП: 30 с; 1; 3; 10; 30 мин, 1; 3; 10 и 24 ч.

Учитывая данные пилотных исследований по распределению, выведению изучаемого радиофармацевтического препарата и определению контрольных временных точек для забора материала у животных, был выполнен основной этап экспериментальных исследований по определению концентрации препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза в основных органах и тканях лабораторных животных после его внутривенного введения крысам с активностью 20 МБк. Также определялась концентрация препарата в основном экскрете, с которым происходит элиминация исследуемого препарата. Средние значения концентрации РФП в основных органах и тканях крыс после внутривенного введения представлены в табл. 2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в первые секунды после внутривенного введения изучаемый препарат достаточно быстро распределяется в плазме крови. Уже с первой минуты после введения РФП начинает покидать кровеносное русло, концентрация препарата в плазме крови начинает снижаться. При этом исследуемый препарат активно под-

вергается клубочковой фильтрации и с первой минуты обнаруживается в паренхиме почек и моче. Препарат не проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер, о чем свидетельствует незначительная концентрация исследуемого препарата в головном мозге экспериментальных животных, в большей степени обусловленная наличием следов крови в оболочках мозга. Период полувыведения РФП из плазмы крови ( $T_{1/2}$ ) составил 10 мин. При этом при внутривенном введении РФП с активностью 20 МБк, через 1 мин и 10 мин его концентрация в плазме крови составила  $16,56 \pm 0,26$  и  $8,34 \pm 0,16$  МБк соответственно.

Следует отметить, что через 24 ч после внутривенного введения РФП в плазме крови экспериментальных животных он не обнаруживается, то есть за 24 ч происходит полное выведение исследуемого препарата из плазмы крови.

Проведенные исследования продемонстрировали, что основным путем элиминации исследуемого препарата является клубочковая фильтрация, а основным экскретом – соответственно моча.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что в основном исследуемый препарат  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза выводится из организма почками с мочой посредством клубочковой фильтрации в неизменном виде. Основным экскретом является моча, в которой через 24 ч определяется небольшое содержание введенного препарата с учетом естественного распада  $^{99m}\text{Tc}$  – период полураспада составляет 6,42 ч. Таким образом, в суточной моче (контрольная точка 24 ч) обнаруживается около  $2,596 \pm 0,036$  % / г от введенного количества препарата.

В соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А. Н. Миронова для подтверждения гипотезы линейности фармакокинетики лекарственного средства необходимо исследовать его фармакокинетические параметры в плазме крови при однократном введении с использованием трех уровней доз исследуемого препарата. Значения активности препарата для данного этапа исследований должны подбираться таким образом, чтобы в их диапазоне реализовался желаемый эффект исследуемого препарата без признаков

Таблица 2

Средние значения содержания РФП в органах и тканях крыс %/1 г после его однократного введения с активностью 20 МБк ( $M \pm m$ )

Органы	30 с	1 мин	3 мин	10 мин	30 мин	1 ч	3 ч	10 ч	24 ч
Кровь	13,856±0,236	12,34±0,517	9,378±0,294	6,514±0,367	1,876±0,039	0,240±0,014	0,0032±0,004	0,000	0,000
Головной мозг	0,0000	0,000	0,010±0,014	0,012±0,011	0,008±0,011	0,000	0,0000	0,000	0,000
Сердце	0,0800±0,036	0,088±0,045	0,098±0,034	0,084±0,035	0,116±0,024	0,040±	0,0000	0,000	0,000
Легкие	0,0260±0,013	0,042±0,022	0,036±0,023	0,062±0,018	0,038±0,016	0,028±0,011	0,0000	0,000	0,000
Печень	0,0016±0,002	0,007±0,003	0,092±0,008	0,066±0,005	0,028±0,004	0,007±0,007	0,0000	0,000	0,000
Селезенка	0,0120±0,016	0,018±0,016	0,196±0,047	0,135±0,034	0,066±0,013	0,000	0,0000	0,000	0,000
Тонкая кишка	0,0000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,0000	0,000	0,000
Толстая кишка	0,0000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,0000	0,000	0,000
Почки	0,388±0,018	1,894±0,069	4,540±0,378	4,340±0,247	3,364±0,021	0,408±0,029	0,0040±0,009	0,000	0,000
Моча	0,0000	3,082 ± 0,193	6,146±0,322	18,338±1,019	28,500±0,757	39,004±1,595	30,990±3,761	21,996±0,304	2,596±0,036
Мышца	0,0000	0,000	0,104±0,015	0,096±0,017	0,064±0,017	0,008±0,010	0,0000	0,000	0,000

побочного действия у животных определенного вида. С этой целью были определены кратные активности РФП для внутривенного введения – 10, 20 и 40 МБк. Данный этап исследований выполнялся на крысах. Полученные при исследовании данные подтвердили линейность фармакокинетики РФП. Иначе говоря, было установлено, что с увеличением активности пропорционально увеличивается и концентрация исследуемого препарата в плазме крови экспериментальных животных (табл. 3).

Согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А.Н. Миронова, в ходе изучения фармакокинетических параметров лекарственного средства обязательным является оценка кумулятивных свойств изучаемого лекарственного средства. Кумулятивные свойства препарата – способность стойко накапливаться в органах и тканях. Они изучаются с целью прогнозирования этих процессов по данным, полученным при однократном введении препарата. Для данного вида исследований используется один уровень дозы (желательно близкий к величине ЭД50, установленной при фармакологических или химиотерапевтических исследованиях), если фармакокинетика линейна (Миронов А.Н., 2012). Так как результаты настоящего исследования подтвердили линейность фармакокинетики РФП, то для изучения кумулятивных свойств исследуемого препарата на крысах использовалась единственная активность 20 МБк.

Результаты изучения содержания РФП в органах и тканях лабораторных животных после его многократного введения (режим дозирования 1 раз/сут в течение 5 дней) показали, что распределение и накопление исследуемого препарата соответствует распределению при его однократном введении. При многократном введении в течение 5 сут исследуемый РФП также не проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер и стойко не накапливается в основных органах и тканях (табл. 4).

Через 24 ч после последнего внутривенного введения исследуемого препарата определяются его следовые концентрации только в основном экскрете – моче. При сравнении результатов изучения концентрации исследуемого препарата через 24 ч после многократного введения и через 24 ч после однократного введения с активностью 20 МБк достоверной статистически значимой разницы выявить не удалось (табл. 5). Это, в свою очередь, свидетельствует о том, что РФП стойко не накапливается в основных органах и тканях лабораторных животных и не обладает кумулятивными свойствами.

Исследование фармакокинетических параметров РФП для радионуклидной диагностики злокачественных новообразований при однократном введении на кроликах производился с целью изучения стабильности фармакокинетических параметров исследуемого препарата, то есть независимости процессов распределения и элиминации от вида лабораторных животных. Необходимость проведения данного раз-

Таблица 3

**Содержание РФП в плазме крови крыс в МБк после внутривенного введения при трех различных уровнях активности**

Временной интервал	Активность РФП <sup>99m</sup> Tc-1-Тио-D-глюкоза		
	10 МБк	20 МБк	40 МБк
30 с	9,402 ± 0,09	18,80 ± 0,19	37,78 ± 0,70
1 мин	8,28 ± 0,13	16,56 ± 0,26	33,12 ± 0,54
3 мин	6,25 ± 0,04	12,51 ± 0,08	24,83 ± 0,42
10 мин	4,17 ± 0,08	8,34 ± 0,16	16,65 ± 0,34
30 мин	1,27 ± 0,03	2,54 ± 0,07	5,06 ± 0,21
1 ч	0,16 ± 0,005	0,32 ± 0,01	0,61 ± 0,03
3 ч	0,002 ± 0,004	0,004 ± 0,005	0,01 ± 0,01
10 ч	0,00	0,00	0,00
24 ч	0,00	0,00	0,00

Таблица 4

**Содержание РФП <sup>99m</sup>Tc-1-Тио-D-глюкоза в органах и тканях крыс после многократного введения активности 20 МБк, %**

Локализация	Среднее содержание	Минимальное содержание	Максимальное содержание	Погрешность среднего
Кровь	0,000	0,000	0,000	0,000
Головной мозг	0,000	0,000	0,000	0,000
Сердце	0,000	0,000	0,000	0,000
Легкие	0,000	0,000	0,000	0,000
Печень	0,000	0,000	0,000	0,000
Селезенка	0,000	0,000	0,000	0,000
Тонкая кишка	0,000	0,000	0,000	0,000
Толстая кишка	0,000	0,000	0,000	0,000
Почки	0,000	0,000	0,000	0,000
Моча	2,596	2,540	2,630	0,036
Мышца	0,000	0,000	0,000	0,000

Таблица 5

**Сравнение концентраций РФП в органах и тканях крыс через 24 ч после однократного введения 20 МБк и через 24 ч после последнего введения при многократном введении активности 20 МБк в режиме 1 раз/сут 5 сут, %**

Локализация	Через 24 ч после однократного введения	Через 24 ч после многократного введения
Кровь	0,000	0,000
Головной мозг	0,000	0,000
Сердце	0,000	0,000
Легкие	0,000	0,000
Печень	0,000	0,000
Селезенка	0,000	0,000
Тонкая кишка	0,000	0,000
Толстая кишка	0,000	0,000
Почки	0,000	0,000
Моча	2,496 ± 0,036	2,596 ± 0,036
Мышца	0,000	0,000

Таблица 6

**Содержание РФП в органах и тканях кроликов в ед. МБк  
после однократного введения активности 20 МБк**

Органы	30 с	1 мин	3 мин	10 мин	30 мин	1 ч	3 ч	10 ч	24 ч
Кровь	18,75	16,67	12,54	8,55	2,57	0,44	0,01	0,00	0,00
Головной мозг	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Сердце	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00
Легкие	0,02	0,02	0,03	0,01	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00
Печень	0,01	0,01	0,21	0,14	0,06	0,10	0,00	0,00	0,00
Селезенка	0,00	0,01	0,06	0,05	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
Почки	0,22	1,03	2,20	2,53	1,85	0,25	0,02	0,00	0,00
Толстая кишка	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Тонкая кишка	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Моча	0,00	1,50	2,20	7,55	9,72	14,25	12,47	9,35	1,34

дела исследований и порядок их выполнения регламентирован «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А.Н. Миронова.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали отсутствие значимых различий фармакокинетических параметров РФП, а также разницы концентраций в основных органах и тканях крыс и кроликов при его внутривенном введении обоим видам лабораторных животных с активностью 20 МБк. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) исследуемого препарата из плазмы крови кроликов также составил 10 мин.

После того как препарат покидает кровеносное русло, он не накапливается в основных органах и тканях и полностью выводится из организма с мочой путем клубочковой фильтрации через 24 ч после внутривенного введения.

Присутствие незначительного количества препарата в исследуемых органах также обусловлено наличием крови в них. Пути элиминации препарата у кроликов идентичны крысам, поэтому основной экскрет – моча. Препарат после его внутривенного введения не проникает через интактный гематоэнцефалический барьер и стойко не накапливается в основных органах и тканях экспериментальных животных (кроликах).

Таким образом, результаты данного раздела исследования фармакокинетики радиофармацевтического препарата на основе меченой технецием-99m производной глюкозы  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тео-D-глюкоза для радионуклидной диагностики злокачественных новообразований подтверждают стабильность и независимость фармакокинетических параметров исследуемого препарата от видовой принадлежности экспериментальных животных. Содержание РФП в органах и тканях

кроликов после его внутривенного введения с активностью 20 МБк представлено в табл. 6.

### Выводы

1. Результаты исследования фармакокинетики радиофармацевтического препарата на основе меченой технецием-99m производной глюкозы  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тео-D-глюкоза для радионуклидной диагностики злокачественных новообразований на половозрелых белых конвенциональных аутбредных крысах и серых кроликах породы Шиншилла демонстрируют, что после внутривенного введения препарат достаточно быстро распределяется в плазме крови и не накапливается в основных органах и тканях. Период полувыведения РФП из плазмы крови составил 10 мин.

2. Элиминация исследуемого РФП осуществляется почками путем клубочковой фильтрации с мочой. Через 24 ч после введения РФП практически полностью выводится из организма. Исследуемый препарат не обладает кумулятивными свойствами, стойко не накапливается в интактных органах и тканях и не проникает через ненарушенный гематоэнцефалический барьер.

3. Фармакокинетика РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Тео-D-глюкоза для радионуклидной диагностики злокачественных новообразований не зависит от вводимой активности и видовой принадлежности биологического объекта исследования.

**Для цитирования:** Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Брагина О.Д., Чернов В.И. Изучение фармакокинетики нового радиофармацевтического препарата на основе меченой технецием-99m производной глюкозы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 35–41. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-35-41

**Study of Pharmacokinetics of a New Radiopharmaceutical on the Basis of Technetium-99m Labeled Glucose****R.V. Zelchan, I.G. Sinilkin, A.A. Medvedeva, O.D. Bragina, V.I. Chernov**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia. E-mail: r.zelchan@yandex.ru

R.V. Zelchan – Radiologist, PhD Med.; I.G. Sinilkin – Senior Researcher, PhD Med.; A.A. Medvedeva – Senior Researcher, PhD Med.; O.D. Bragina – Junior Researcher, Radiologist, PhD Med.; V.I. Chernov – Head of Dep., Dr. Sci. Med.

**Abstract****Purpose:** To study the features of the distribution and removal of a new radiopharmaceutical (RPH) on the basis of a labeled  $^{99m}\text{Tc}$  glucose derivative for radionuclide diagnostics of oncological diseases in the body of experimental animals.**Material and methods:** The main stage of the study was performed on 65 mature conventional outbred white rats and 9 rabbits of the Soviet Chinchilla breed. To study the dynamics of changes in the concentration of the studied RPH in the blood plasma and its distribution in the main organs and tissues, as well as to study the metabolic features of the drug and its excretion, the RPH studied was administered intravenously, once in activity of 20 MBq. Multiple introduction of the RPH was performed in order to study the cumulative properties of the study drug, and to elucidate the possibilities of predicting the cumulation processes from the data obtained with a single administration of RPH. For this purpose, intravenous RPH was administered at the same time 1 time / day for 5 days, at a dose of 20 MBq. To confirm the theory of linearity of the pharmacokinetics of the RPH studied, three groups of laboratory animals received the drug in three activity levels – 10, 20 and 40 MBq were used. After euthanasia, the animals were autopsied and removed the necessary organs and tissues. The prepared and washed organs were placed in tubes for further radiometry in order to study the concentrations of the RPH in the bioassay.**Results:** It has been established that the RPH being studied practically does not accumulate in the main organs and tissues, accumulating mainly in the kidneys and bladder. The main organs of elimination of the test drug are the kidneys, and the main excreta are urine. The half-life of the drug from the blood was 10 minutes. Pharmacokinetics of the drug is linear and does not depend on the administered activity, and the drug itself does not possess cumulative properties.**Conclusion:** A study of the pharmacokinetics of the RPH  $^{99m}\text{Tc}$ -1-Thio-D-glucose showed that the preparation possesses optimal properties for the diagnostic agent. The drug stably does not accumulate in the main organs and tissues, which allows it to be reused, for example at the stages of dynamic observation of cancer patients.**Key words:** *radiopharmaceutical, pharmacokinetics, technetium-99m, labeled glucose*

Article received: 20.03.2019. Accepted for publication: 10.07.2019

## REFERENCES

- Chernov V, Sinilkin I, Choyzonov E, Zelchan R, Medvedeva A, Bragina O. Comparative evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  and  $^{99m}\text{Tc}$ -fitat nanocolloids for sentinel lymph nodes, visualization in patients with cancer of larynx and hypopharynx. *Europ J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:704.
- Chernov VI, Sinilkin IG, Zelchan RV, Medvedeva AA, Bragina OD, Varlamova NV et al. Experimental study of  $^{99m}\text{Tc}$ -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection. *AIP Conf Proc*. 2016;1760.020012.
- Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Zelchan RV, Bragina OD, Skuridin. Experience in the development of innovative radiopharmaceuticals in Tomsk Research Institute of Oncology. *Siberian Oncol J*. 2015;2:45-7. (in Russian).
- Zelchan R, Medvedeva A, Sinilkin I, Chernov V, Bragina O, Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. *IOP Conf Series: Materials Sci Eng*. 2016;135(1):012054.
- Welling MM, Alberto R. Performance of a  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled 1-thio-beta-D-glucose 2,3,4,6-tetra-acetate analogue in the detection of infections and tumors in mice: a comparison with  $^{18}\text{F}$  FDG. *Nuc. Med Commun*. 2010;31(3):239-48.
- Stasyuk ES, Skuridin VS, Ilina EA, Varlamova NV, Zelchan RV, Nesterov EA, et al. Development of new radiopharmaceutical based on 5-thio-d-glucose labeled technetium-99m. *IOP Conf Series: Materials Sci Eng*. 2016;135(1):012044.
- Doroshenko A, Chernov V, Medvedeva A, Sinilkin I, Dergilev A, Zelchan R, et al. The first experience of using  $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *IOP Conf Series: Materials Sci Eng*. 2016;135(1):012011.
- Federal Target Program "Development of the pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation for the period until 2020 and beyond". Preclinical studies of radiopharmaceutical on the basis of labeled  $^{99m}\text{Tc}$  glucose derivative for radionuclide diagnostics of oncological diseases. State contract No. 14.N08.11.0033 of 19.05.2015. (in Russian).

**For citation:** Zelchan RV, Sinilkin IG, Medvedeva AA, Bragina OD, Chernov VI. Study of Pharmacokinetics of a New Radiopharmaceutical on the Basis of Technetium-99m Labeled Glucose. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(5):35-41. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-41

Yu.A. Kurachenko<sup>1</sup>, H.A. Onischuk<sup>2,3</sup>, Eu.S. Matusевич<sup>3</sup>, V.V. Korobeynikov<sup>4</sup>**HIGH-INTENSITY BREMSSTRAHLUNG OF ELECTRON ACCELERATOR IN PHOTONEUTRON AND RADIOISOTOPES PRODUCTION FOR MEDICINE**

1. Russian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Russia. E-mail: ykurachenko@mail.ru;
2. Rosatom Technical Academy, Obninsk, Russia;
3. Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, NRNU MEPhI, Russia;
4. A.I. Leyppunsky Institute for Physics and Power Engineering, Obninsk, Russia

Yu.A. Kurachenko – Chief Researcher, Dr. Sci. Phys.-Math.; H.A. Onischuk – Postgraduate Student;  
Eu.S. Matusевич – Professor of MEPhI, Dr. Sci. Phys.-Math.; V.V. Korobeynikov – Chief Researcher, Dr. Sci. Phys.-Math.

**Abstract**

**Purpose:** To study the binary possibility of using the available linear electron accelerators for the neutron therapy and radioisotopes production. For both applications, calculations were performed and the results were normalized to the characteristics of the Mevex accelerator (average electron current 4 mA at a monoenergetic electron beam 35 MeV). It turns out that the production of both photoneutrons and radioisotopes is effective when using bremsstrahlung radiation generated in the giant dipole resonance of a heavy metal target.

**Material and methods:** The unifying problem for both applications is the task of target cooling: at beam power ~ 140 kW, half of it or more is deposited directly in the target. Therefore the liquid heavy metal was selected as a target, in order to conjoin high thermohydraulics quality with maximal productivity both bremsstrahlung radiation and photoneutrons. The targets were optimized using precise codes for radiation transport and thermohydraulics problems. The optimization was also carried out for the installations as a whole: 1) for the composition of the material and configuration of the photoneutron extraction unit for neutron capture therapy (NCT) and 2) for the scheme of bremsstrahlung generation for radioisotopes production.

**Results:** The photoneutron block provides an acceptable beam quality for NCT with a high neutron flux density at the output  $\sim 2 \cdot 10^{10} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ , which is an order of magnitude higher than the values at the output of the reactor beams that worked in the past and are currently being designed for neutron capture therapy. As for radioisotopes production, using optimal reaction channel ( $\gamma, n$ ) 43 radioisotopes in 5 groups were received. For example, by the  $\text{Mo}^{100}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$  reaction the precursor  $^{99}\text{Mo}$  of main diagnostic nuclide  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  with specific activity  $\sim 6 \text{ Ci/g}$  and total activity of the target 1.8 kCi could be produced after 1 day irradiation exposure.

**Conclusion:** The proposed schemes of neutron and bremsstrahlung generation and extraction have a number of obvious advantages over traditional techniques: a) the applying of the electron accelerators for neutron production is much safer and cheaper than to use conventional reactor beams; b) accelerator with the target, the beam output unit with the necessary equipment and tooling can be placed on the territory of the clinic without any problems; c) the proposed target for NCT is liquid gallium, which also serves as a coolant; it is an “environmentally friendly” material, its activation is rather low and rapidly (in ~4 days) falls to the background level.

**Key words:** industrial electron accelerator, bremsstrahlung, photoneutrons, neutron capture therapy, radioisotopes for medicine

Article received: 21.05.2019. Accepted for publication: 10.07.2019

**Introduction**

Radiation therapy, being one of the three main methods of oncology treatment (surgery, chemotherapy and radiotherapy), is not inferior to its role to this day both in terms of the rate of development and the breadth of application. It becomes increasingly selective, hitting the target with minimal exposure to healthy tissue. The most indicative in this respect is proton therapy, which allows relatively simple changes in the energy, intensity and diameter of the proton beam, which makes it possible to move the Bragg peak (maximum absorbed energy) in the tissue, supplying the dose conformally to the tumor using the gantry beam rotation system (see for example [1]). The use of neutrons, allowing the therapy of certain radioresistant tumors, apparently, is selective only in neutron capture therapy (NCT). The traditional source of neutrons for NCT are neutron beams of research reactors, and a huge seventy-year experience of success and failure has accumulated in this direction. This paper presents the results of long-term studies of the applicability for NCT the photoneutrons generated by the target of a powerful electron accelerator in the region of giant dipole resonance. In addition to the neutron beam modernization, the possibility of radioisotopes production by bremsstrahlung of the same accelerator is investigated. In general, the possibilities of photoneutrons for radiation therapy are

undeservedly passed over in the literature. As an exception, we note the review [2], which analyzes photoneutrons arising from high-energy radiation therapy in the materials of the accelerator head and the patients' environment; these photoneutrons are traditionally and fairly treated as a harmful factor.

A powerful photoneutron source for medicine was considered in our paper [3]. In [4], the optimal configuration of the photoneutron beam extraction and focusing unit for neutron capture therapy was obtained, and in [5, 6] the thermohydraulics of the composite flow target W + Ga (coolant) and the beam applicability for radiation therapy were studied. The stationary fragment of the target is a matrix of refractory tungsten, through which gallium flows, allows sharp increase in the yield of photoneutrons in comparison with the target only from gallium. To normalize the calculation results, an average current 4 mA of the available Mevex industrial accelerator [7] was taken at electron energy 35 MeV.

Natural gallium is represented by two isotopes:  $^{69}\text{Ga}$  (60.1 %) +  $^{71}\text{Ga}$  (39.9 %). It is a low-melting metal ( $m_p = 29.8 \text{ }^\circ\text{C}$ ) with a density  $5.904 \text{ g/cm}^3$  in the solid state and  $6.095 \text{ g/cm}^3$  in the liquid state. When molten, gallium remains in the liquid phase at room temperature for a long time. In addition, gallium has a wide temperature range

of liquid phase (to ~ 2200°C), so the radiation heat in the target can be easily removed.

Activation of natural gallium occurs due to photoreactions and reactions under the action of intrinsic neutrons. The main processes:  $^{69,71}\text{Ga}(\gamma, n)^{68,70}\text{Ga}$ ,  $^{69,71}\text{Ga}(n, 2n)^{68,70}\text{Ga}$ ,  $^{69,71}\text{Ga}(n, \gamma)^{70,72}\text{Ga}$  lead to the short-lived isotopes  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 68.3$  min),  $^{70}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 21.2$  min) and  $^{72}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 14.1$  h). Calculations show that when the neutron fields those are characteristic for the NCT are generated and when the working medium of the target is circulated, the total activity of gallium (for typical irradiation scenarios and the number of sessions) falls to the level of the natural background in a time not exceeding 4 days.

**Material and methods**

In the transport calculations (MCNP5 code [8]) and in the calculations of the radioisotopes generation the nuclear data library TENDL-2017 based on the TALYS-1.9 [9] program of nuclear reactions was used.

**NCT beam modernization**

For modernization, the beam removal unit version with the maximal output flux density was selected [6].

The beam extraction unit is an axisymmetric assembly of cylindrical and conical layers and has protective and collimative (a conic lead layer) functions, as well

the function of the spectrum shifter destined to form epithermal spectrum required for NCT.

Figure 1 shows fragments of the beam extraction unit with collimation system: channel filled with spectrum shifter (1, lead fluoride  $\text{PbF}_2$ , also performs the function of a gamma filter); the channel is surrounded by a collimator (2, Pb, the main function is the neutrons slowing down and canalization). Zirconium hydride  $\text{ZrH}_{1.8}$  (3) in the collimating system is a light shielding; the borated polyethylene and Cd plate 1 mm thick (4) at the channel outlet are a thermal neutron filter.

In the interaction of accelerated electrons with a massive metal target  $\text{W}+\text{Ga}$ , the main energy loss channel is bremsstrahlung. At electron energies above ~10 MeV, the bremsstrahlung radiation absorbed by the W and Ga nuclei generates neutrons in the  $(\gamma, n)$  reactions in the region of the so-called giant dipole resonance with relatively large cross-sections and neutron yield (fig. 2).

The combined flow target is a tungsten cylinder with cylindrical coolant channels. In this paper, the target is modernized: the cylinder is enclosed in a spherical tungsten housing filled with coolant. The thermohydraulic calculation for the new target configuration is illustrated in fig. 3. Note that out of 140 kW of beam power from 65 to 70 kW is deposited directly in the target. The maximum coolant temperature obtained with the STAR-CD code [10] is presented in fig. 3 for one of the possible heat removal modes.

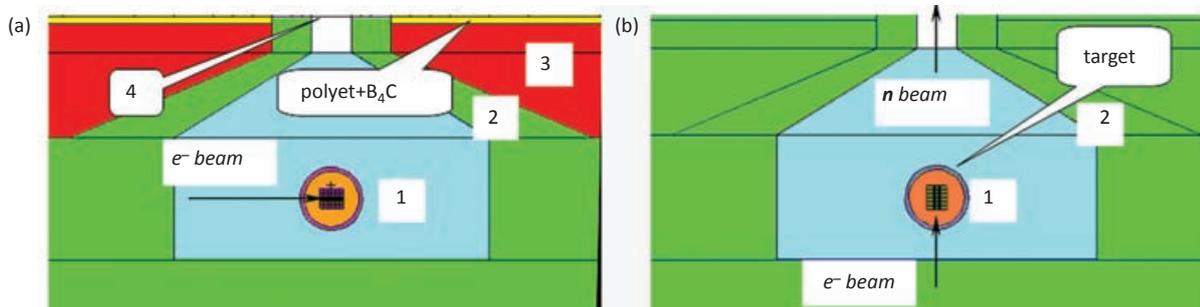


Figure 1. Axial sections of the axisymmetric beam extraction unit for NCT: start version from [6] (a) and its modernized version (b) (MCNP5 input visualization)

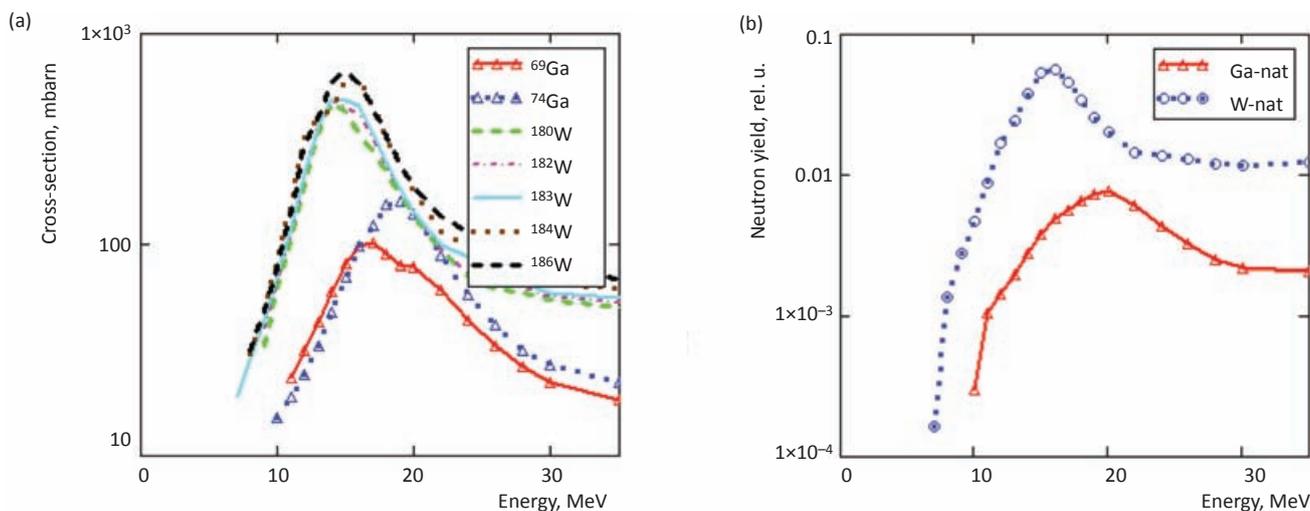


Figure 2. (a) – the total cross-section of neutron generation at the nuclei Ga and W; (b) – neutron yield from Ga and W; energy  $E_\gamma \leq 35$  MeV (obtained using the TALYS library)

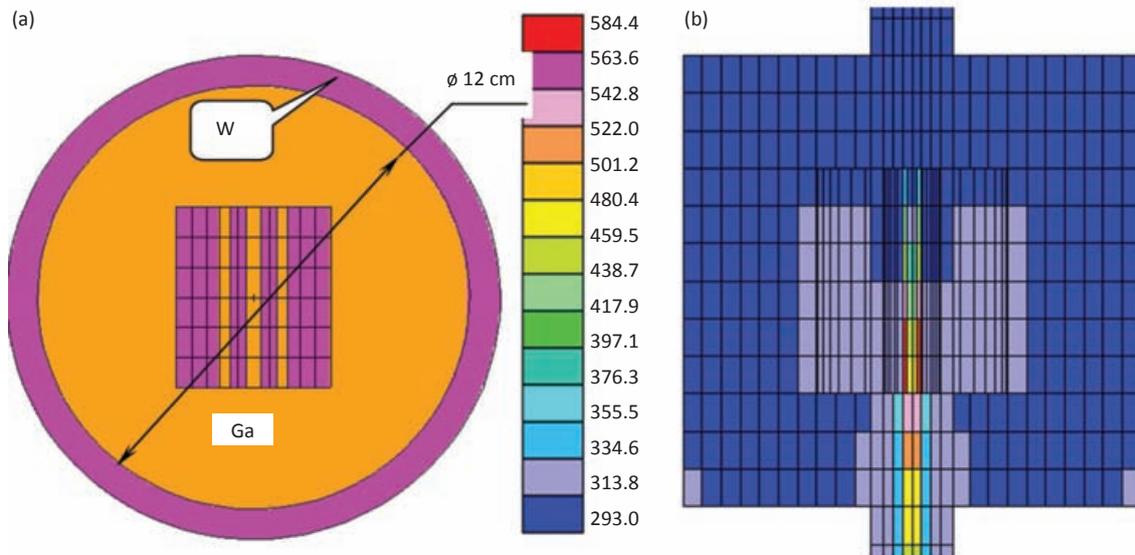


Figure 3. Models of the modernized target: (a) to calculate the energy release (MCNP5), (b) – to calculate the temperature field (code STAR-CD®). Coolant velocity 2 m/s, maximum coolant temperature 310 °C

Additional transport calculations made it possible to do justifiable changes in the configuration and material composition of the beam output unit, which led to safely increase the main functional, namely, the epithermal neutron flux density at the beam exit. The changes are as follows:

- the Cd plate at the outlet of the channel was removed, and the zirconium hydride was replaced by lead. The role of removed elements in reducing the thermal neutron flux is negligible: epithermal neutrons entering the tissue generate the backscattered thermal neutrons right close to the entrance; intensity these neutrons considerably exceeds the thermal neutron flux out of the channel;
- the combined flow target was deployed coaxial to the axis of the neutron beam exit and enclosed in a spherical tungsten case filled with gallium (fig. 3). This measure allowed to improve the heat sink (and decrease coolant maximal temperature), to increase the neutrons generation and to reduce the yield of “harmful” bremsstrahlung.

### Radioisotopes production

*Simplest model 1.* For radioisotopes production (RP) according to the first model in (n,γ) reactions the conic moderator from the lead difluoride ( $\text{PbF}_2$ ) has been replaced with heavy water (see fig. 1). The general configuration of the output block does not change; it is supposed to irradiate the samples at the channel output. It turned out that significant thermalization of a beam neutrons with such a small moderator depth (~ 0.5 m) could not be achieved: at total neutron flux density at beam exit  $\Phi_{tot}=3.10 \times 10^{10} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$  the thermal neutron flux density is only  $\Phi_{th}=1.24 \times 10^{10} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ . In the immediate vicinity of the target, the thermal neutron flux density reaches ~  $2.50 \times 10^{10} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ . Compared to the thermal neutron flux density in the reactor core, the hopelessness of the first model for RP is obvious.

*Model 2: target with subcritical booster.* The model consisting of a cylindrical tank filled with heavy water is presented in fig. 4. In the center of a tank there is a target,

and on the periphery – subcritical assembly with  $k_{eff} \leq 0.90$  (subcritical assembly with such  $k_{eff}$  does not require the control and protection system (CPS) during operation, [11], 2.2.2.15). Assembly consists of shortened fuel elements of the BN-600 reactor, cooled by heavy water. The moderator is also  $\text{D}_2\text{O}$ . As a result of calculation, rather leveled neutron field in a tank with heavy water is received. The maximum value of the total flux density  $\Phi_{tot} = 6.19 \times 10^{11} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$  is in immediate vicinity of the target, maximum of the thermal neutron flux density  $\Phi_{th} = 3.09 \times 10^{11} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$  is spaced away ~ 21 cm from a target. The neutron flux density has multiplied more than 10 times as compared to the results received for the first model. It is clear that if we increase the value of  $k_{eff}$  to the limit for subcritical assembly  $k_{eff} \leq 0.98$  [11], the flux characteristics will increase ~ 50 times with respect to the model 1 characteristics. But at the same time, it is necessary to use a complex CPS (at  $k_{eff} \leq 0.90$  CPS is used only at the first criticality stage) and a bulky heat removal system. Perhaps, for some conditions the RP in (n, γ) reaction on model 2 is expedient, but it isn't possible to compete with reactor production.

*Model 3: (γ, n) and (γ, p) reactions.* It turned out that the model 3 is the most perspective, as yield of bremsstrahlung from a target is rather great. The studied cylindrical targets have been optimized to get maximal yield of bremsstrahlung when electron beam (radius

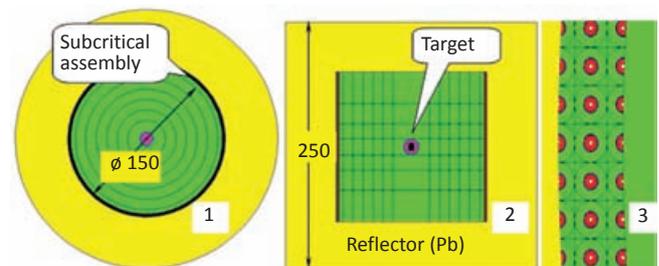


Figure 4. Radial (1) and axial (2) sections of model 2 composition; (3) – a fragment of a radial section with subcritical assembly in the form of a cylindrical layer adjacent to the wall. All dimensions are in cm

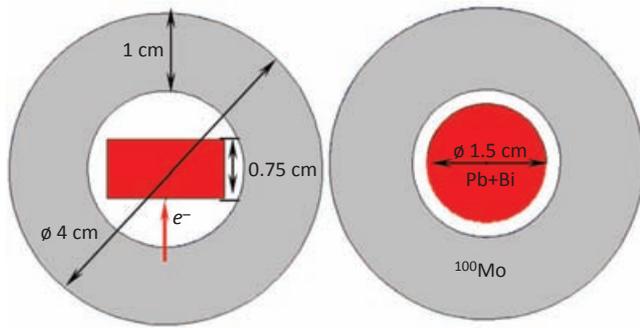


Figure 5. Sections of the spherical calculation model 3 of the <sup>99</sup>Mo production; arrow shows the direction of the electron beam (visualization of the MCNP5 input file)

0.5 cm) falls on an end face of the cylinder (table 1). At the chosen parameters of an electron beam the bremsstrahlung yield from optimal targets is almost identical for all heavy materials. The optimums in the target is quite flat, so when optimizing the dimensions of the target step of optimization was adopted to be equal to 0.25 cm. Average energy of the bremsstrahlung is in the region of a giant dipole resonance. For technological reasons the eutectic lead–bismuth is preferable as a target; in this case the alloy will be as well the coolant.

The efficiency of the model 3 can be shown by the example of the <sup>99</sup>Mo production by bremsstrahlung in the reaction <sup>100</sup>Mo(γ,n)<sup>99</sup>Mo →<sup>99m</sup>Tc. The cylindrical Pb-Bi target was enclosed in a spherical layer of parent nuclide <sup>100</sup>Mo (fig. 5). The <sup>99</sup>Mo production equation could be written as follow:

$$\frac{d\rho^{99}}{dt} = \sigma\Phi_0\rho^{100} - \lambda\rho^{99}, \tag{1}$$

where

$\rho^{99}, \rho^{100}$  – nuclear density ( $10^{24} \text{ cm}^{-3}$ ) of daughter and parent nuclide;

$\sigma\Phi_0\rho^{100}$  – (γ, n) reaction rate ( $\text{cm}^{-3}\text{s}^{-1}$ );

$\sigma, \Phi_0$  – vectors of (γ, n) reaction cross-section (b) and photon flux density ( $\text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ ) with a length of tabular presentation on energy for a section and flux density;

$\lambda$  – decay constant.

Integration (1) in the interval  $[0 - t_{irr}]$  of irradiation time taking into account the initial condition  $\rho^{99}(t = 0) = 0$  gives the density of the produced nuclei [ $\text{cm}^{-3}$ ]:

$$\rho^{99} = \sigma\Phi_0\rho^{100}(1 - \exp(-\lambda t_{irr}))/\lambda; \tag{2}$$

and the specific activity [ $\text{Bq}\cdot\text{cm}^{-3}$ ] of the produced isotope  $A = \lambda \rho^{99}$  is:

$$A = \sigma\Phi_0\rho^{100}(1 - \exp(-\lambda t_{irr})). \tag{3}$$

Table 2

**Flux density, spectral characteristics and average energy of neutrons at the outlet of the reference (FCB MIT), exploited precedently (TAPIRO) and designed (MARS) reactor beams in comparison with characteristics of the photoneutron beams**

	$\Phi_{tot}, \text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}, 10^9$	$\Phi_{epi}/\Phi_{tot}, \%$	$\Phi_{fast}/\Phi_{tot}, \%$	$\Phi_{therm}/\Phi_{tot}, \%$	$E^{\Phi}_{aver}, \text{MeV}$	
Values, desirable for the NCT	$\geq 1$	$\sim 100$	$\rightarrow 0$	$\rightarrow 0$	–	
FCB MIT	4.2	data are absent				
MARS	1.24	81.6	13.4	5.0	0.0337	
TAPIRO	1.07	73.6	6.5	20.0	0.00857	
Photo-nuclear beams	best version [6]	18.5	74.9	25.1	0.014	0.0345
	current beam	27.8	73.3	21.6	5.11	0.0325

Table 1

**The target characteristics for model 3 mode of the RP**

Target material	Tl	Pb	Bi	<sup>238</sup> U	Pb + Bi (45%+55%)
R, cm	1.0	0.75	0.75	0.50	0.75
H, cm	1.0	0.75	1.0	1.0	1.5
Density, g/cm <sup>3</sup>	11.843	11.342	9.79	19.05	10.6
Melting point, °C	304	324	271	1133	124
Bremsstrahlung yield, s <sup>-1</sup>	$1.29 \times 10^{17}$	$1.32 \times 10^{17}$	$1.34 \times 10^{17}$	$1.25 \times 10^{17}$	$1.33 \times 10^{17}$
Average energy, MeV	14.7	15.9	15.6	15.5	15.7

Let us compare our results with the data for photoreaction (γ,n) in [12] on producing <sup>99</sup>Mo at 14-kW electron accelerator with an energy of 40 MeV (i.e., the average current is 0.350 mA). For highly enriched (96 % <sup>100</sup>Mo) sample with a mass 14.4 g at the 24 h exposure ~ 25 Ci or 1.74 Ci/g activity is produced [12]. Our data for the same exposure is 1.78 kCi and 5.96 Ci/g when the mass of the sample is 311 g, the average current 4 mA and 100 % <sup>100</sup>Mo target composition. Unfortunately, specific irradiation geometry [12] is not available. In [13] some information allows partial reconstruction the [12] data.

Analysis of (γ, p) total cross sections on target materials and proton yields [9] showed that in the given energy range  $E_{\gamma} \leq 35 \text{ MeV}$  the efficiency of radioisotope production will be small: both cross sections and proton yields are 2 orders of magnitude (or more) less than the corresponding values for neutrons.

## Results and discussion

### NCT beam quality

The “in air” functionals characterize the radiation field at the beam output without irradiated phantom and simplify the task of selecting the optimal configuration and composition of the output unit materials (without the laborious calculations of the “in phantom” functionals). It is assumed that if the “in air” characteristics do specific criteria worked out by the world community, then it is to be expected that the “in phantom” functionals will also satisfy the NCT requirements.

For comparison of the computed beams from a target of the electronic accelerator, the neutron beams’ characteristics of exploited precedently for NCT reactors and projected medical reactor are attracted:

Table 3

**NCT characteristics at the outlet of reactor and photonuclear beams: epithermal neutron flux density, “poisoning” of a beam with gamma radiation and fast neutrons, directivity**

		$\Phi_{epi}$ , cm <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> , 10 <sup>9</sup>	$D_{\gamma}/\Phi_{epi}$ , sGy·cm <sup>2</sup> , 10 <sup>-11</sup>	$D_{fast}/\Phi_{epi}$ , sGy·cm <sup>2</sup> , 10 <sup>-11</sup>	$J_{epi}/\Phi_{epi}$ (flux-to-current)
Values, desirable for the NCT		≥ 1	< 2–5	< 2–5	≥ 0.7
FCB MIT		?	1.3	4.3	0.8
MARS		1.01	5.38	11.8	0.8
TAPIRO		0.788	6.77	8.49	0.8
Photo-nuclear beams	best version [6]	13.9	0.0407	15.9	0.8
	current beam	20.4	0.0262	13.4	0.8

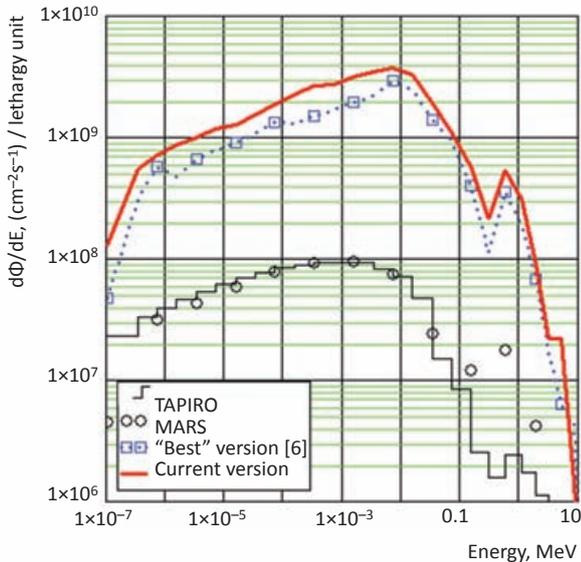


Figure 6. Neutron spectra at the outlet of the beam channel for NCT

- the FCB MIT beam, that is “reference” for the NCT (measurements, [14]), is decommissioned now;

Table 4

**The applied radioisotopes, obtained in the calculation on model 3 (for C, N, O and F, the parent isotope material is given in parentheses)**

	Radioisotope	T <sub>1/2</sub>	Activity, Ci	Specific activity, Ci/g
Positron emitters for PET				
1	<sup>11</sup> C (Graphite)	20.39 min	140	2.22
2	<sup>13</sup> N (Boron nitride)	9.965 min	45.9	0.718
3	<sup>15</sup> O (Be <sup>15</sup> O)	122.24 s	104	1.17
4	<sup>18</sup> F (Li <sup>18</sup> F)	109.77 min	313	4.05
5	<sup>38</sup> K	7.636 min	139	5.50
6	<sup>44</sup> Sc	3.97 h	2250	25.7
7	<sup>45</sup> Ti	184.8 min	3310	24.9
8	<sup>49</sup> Cr	42.3 min	3550	16.9
9	<sup>62</sup> Cu	9.673 min	3030	11.6
10	<sup>64</sup> Cu	12.700 h	4240	16.2
11	<sup>63</sup> Zn	38.47 min	2090	9.97
12	<sup>65</sup> Zn	244.06 d	20.1	0.0962
13	<sup>68</sup> Ga	67.71 min	6140	35.4
14	<sup>78</sup> Br	6.46 min	1820	20.0
15	<sup>80</sup> Br	17.68 min	2480	27.3
Diagnostic radioisotopes				
1	<sup>51</sup> Cr	27.7025 d	208	0.984
2	<sup>54</sup> Mn	312.12 d	9.15	0.0433
3	<sup>74</sup> As	17.77 d	220	1.31
4	<sup>73</sup> Se	7.15 h	3960	28.2
5	<sup>85</sup> Sr	64.84 d	20.6	0.277
6	<sup>97</sup> Ru	2.9 d	2620	7.21

- the epithermal column beam of the fast TAPIRO [15] reactor which was intended for application in the NCT (the calculation confirmed with measurements; the beam is decommissioned);
- the beam of specialized medical MARS reactor (calculation, [16]).

Base values of the “in air” characteristics for the compared beams are given in table 2. For photoneutrons, the data on “best” previous version [6] and updated now version of the removal unit (fig. 1) are submitted. Actual NCT criteria are presented in table 3. From the presented data it is necessary to draw a conclusion that according to criteria “in air” (or “for free beam”) the offered photoneutron beam does not concede and even partly surpasses reactor beams for NCT. This conclusion is supported by the fig. 6 in which spectral characteristics of neutrons at the beam outlet are presented.

**Radioisotopes list**

Results of production calculation for some applied radioisotopes generated on model 3 in the same geometry (fig. 5) and under the same irradiation conditions are presented in table 4.

	Radioisotope	T <sub>1/2</sub>	Activity, Ci	Specific activity, Ci/g	
7	<sup>121</sup> Te	19.16 d	123	0.672	
8	<sup>139</sup> Ce	137.64 d	30.9	0.156	
9	<sup>140</sup> Pr	3.39 min	3950	19.9	
10	<sup>153</sup> Gd	240.4 d	10.5	0.0453	
11	<sup>157</sup> Dy	8.14 h	6680	26.6	
12	<sup>165</sup> Er	10.36 h	5980	22.5	
13	<sup>169</sup> Yb	32.026 d	105	0.515	
14	<sup>203</sup> Hg	46.612 d	106	0.266	
Radioisotopes for radionuclide therapy					
1	<sup>88</sup> Y	106.65 d	11.9	0.0911	
2	<sup>97</sup> Ru	2.9 d	2620	7.21	
3	<sup>103</sup> Pd	16.991 d	126	0.359	
4	<sup>153</sup> Sm	46.50 h	487	2.21	
5	<sup>159</sup> Gd	18.5 d	3330	14.4	
6	<sup>169</sup> Er	9.40 d	314	1.18	
7	<sup>186</sup> Re	3.7183 d	5040	8.18	
8	<sup>192</sup> Ir	73.827 d	4870	7.34	
Radioisotopes used in medical radionuclide generators					
1	<sup>99</sup> Mo	65.94 h	1780	5.96	
2	<sup>113</sup> Sn	115.09 d	45.4	0.0985	
Long-lived positron sources for space					
	Radioisotope	T <sub>1/2</sub>	Activity, Ci	Specific activity, Ci/g	Comments
1	<sup>150</sup> Eu	36.9 y	0.0385	0.000251	Long-term positron source, E <sub>aver</sub> =0.22 MeV
2	<sup>152</sup> Eu	13.54 y	0.528	0.00343	Long-term positron source, E <sub>aver</sub> =0.30 MeV

## Conclusion

The compactness of modern high-power accelerators and good controllability of the electron beam make it possible to provide binary application of bremsstrahlung generated in a giant dipole resonance for the neutrons and radioisotopes production. The proposed schemes of photoneutron generation and radioisotopes production have obvious advantages over reactor generation and production. First of all, this is ecological cleanliness: the coolant activity drops very quickly, there are no fission products in the installation, and the activation of the equipment is localized. Further, in this case the radiation and nuclear safety degree is immeasurably higher than that ones at reactor generation. Safety, as well as the relatively small dimensions and weight of the binary installation, allow it to be placed directly in the clinic. Finally, the flux density of epithermal neutrons (required for NCT) at the beam output is much higher than the neutron flux density at the output of the applied and projected reactor beams. Diversification by alternative generation of medical radioisotopes at the same facility improves its economy and expands opportunities. The high efficiency of  $^{99}\text{Mo}$  generation, the precursor of the main diagnostic radioisotope  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (~ 80 % of all procedures), is especially indicative.

## REFERENCES

- Kostromin SA, Syresin EM. Trends in accelerator technology for hadron therapy. *Pis'ma v ECHAYA*. 2013;184(10):1346-75. (in Russian).
- Naseri A, Mesbahi A. A review on photoneutrons characteristics in radiation therapy with high-energy photon beams. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2010;15(5):138-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3863143/pdf/main.pdf>
- Kurachenko YuA, Voznesensky NK, Goverdovsky AA, et al. New intensive neutron source for medical application. *Medicinskaya fizika*. 2012; 38(2):29-38. (in Russian).
- Kurachenko YuA. Photoneutrons for neutron capture therapy. *Izvestiya vuzov. Yadernaya energetika*. 2014;4:41-51. (in Russian).
- Kurachenko YuA, Zabaryansky YuG, Onischuk HA. Optimization of the target for photoneutron production. *Izvestiya vuzov. Yadernaya energetika*. 2016;3:150-62. (in Russian).
- Kurachenko YuA, Zabaryansky YuG, Onischuk HA. Photoneutrons application for radiation therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2017;62(3):33-42. (in Russian).
- <http://www.primaryprofile.com/Mevex-Corporation>.
- X-5 Monte Carlo Team. MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5. Volume I: Overview and Theory. LA-UR-03-1987. 2003; 484 p.
- Koning A, Hilaire S, Goriely S. TALYS-1.9. A nuclear reaction program. <ftp://ftp.nrg.eu/pub/www/talys/talys1.9.pdf>. 2017;554 p.
- STAR-CD®. CD-adapco Engineering Simulation Software – CAE and CFD Software.
- NP-059-05: Nuclear safety rules for subcritical stands (PBYA PBS-2005). Federal rules and regulations on the use of nuclear energy. Moscow. 2005. (in Russian). <https://files.stroyinf.ru/Data1/47/47666/>
- Ralph GB, Jerry DC, David AP, et al. A system of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  production based on distributed electron accelerators and thermal separation. *Nucl Technol*. 1999;126:102-21.
- Kuplennikov EL, Dovbnya AN, Tsybalya VA, et al. Estimation of the  $^{99}\text{Mo}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  production on the CPhTI 9Be(d,n) generator. *VANT*. 2012;80(4):155-9. (in Russian).
- Riley KJ, Binns PJ, Harling OK. Performance characteristics of the MIT fission converter based epithermal neutron beam. *Phys Med Biol*. 2003;48:943-58.
- Agosteo S, Foglio Para A, Gambarini G, et al. Design of neutron beams for boron neutron capture therapy in a fast reactor. In: IAEA-TECDOC-1223, 2001:1-302.
- Kurachenko YuA. Reactor beams for radiation therapy: quality criteria and computational technologies. *Medicinskaya fizika*. 2008;38(2):20-8. (in Russian).

**For citation:** Kurachenko YuA, Onischuk HA, Matusevich EuS, Korobeynikov VV. High-Intensity Bremsstrahlung of Electron Accelerator in Photoneutron and Radioisotopes Production for Medicine. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(5):42-7. (English).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-42-47

**Ю.А. Кураченко<sup>1</sup>, Е.А. Онищук<sup>2,3</sup>, Е.С. Матусевич<sup>3</sup>, В.В. Коробейников<sup>4</sup>****ПРОИЗВОДСТВО ФОТОНЕЙТРОНОВ И РАДИОИЗОТОПОВ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ ТОРМОЗНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ НА ПРОМЫШЛЕННЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ УСКОРИТЕЛЯХ**

1. Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск. E-mail: ykurachenko@mail.ru;
2. Техническая академия Росатома, Обнинск;
3. Институт атомной энергетики НИЯУ МИФИ, Обнинск;
4. Физико-энергетический институт, Обнинск

Ю.А. Кураченко – г.н.с., д.ф.-м.н.; Е.А. Онищук – аспирант; Е.С. Матусевич – проф., д.ф.-м.н., проф.; В.В. Коробейников – г.н.с., д.ф.-м.н., проф.

**Реферат**

**Цель:** Изучение возможности двойного использования существующих мощных промышленных ускорителей электронов для нейтронной терапии и производства радиоизотопов медицинского назначения. Для обоих приложений проведены расчёты, и результаты нормированы на характеристики существующего ускорителя MEVEX (средний электронный ток 4 мА при моноэнергетическом пучке электронов 35 МэВ).

**Материал и методы:** Объединяющей проблемой для обоих приложений является задача охлаждения мишени: при мощности пучка ~ 140 кВт около ее половины высвобождается непосредственно в мишени. Поэтому в качестве мишени был выбран жидкий тяжелый металл, чтобы соединить высокое качество термогидравлики с максимальной производительностью как тормозного излучения, так и фотонейтронов. Мишени были оптимизированы с использованием прецизионных кодов для задач переноса излучения и термогидравлики. Оптимизация проводилась также по установке в целом: 1) по составу материала и конфигурации блока вывода фотонейтронов и 2) по схеме генерации радиоизотопов.

**Результаты:** Фотонейтронный блок обеспечивает приемлемое качество пучка для НЗТ с большим значением плотности потока нейтронов на выходе ~  $2 \cdot 10^{10}$  см<sup>-2</sup>с<sup>-1</sup>, что на порядок выше, чем значения на выходе работавших в прошлом и проектируемых ныне реакторных пучков для нейтроннозахватной терапии. Достигнутая интенсивность на выходе пучка позволяет во многих случаях отказаться от фракционированного облучения. Что касается производства радиоизотопов, то в расчётах по реакции ( $\gamma, n$ ) можно получать 43 радионуклида в 5 группах. Например, по реакции  $Mo^{100}(\gamma, n)^{99}Mo$  предшественник  $^{99}Mo$  главного диагностического изотопа  $^{99m}Tc$  после облучения мишени в течение 24 ч может быть наработан с удельной активностью ~ 6 Ки/г и полной активностью мишени 1,8 Ки.

**Заключение:** Предложенные схемы генерации и вывода фотонейтронов и тормозного излучения имеют ряд очевидных преимуществ перед традиционными методами: а) применение ускорителей электронов для производства нейтронов намного безопаснее и дешевле, чем использование реакторных пучков; б) ускоритель с мишенью и блок вывода пучка фотонейтронов с необходимым оборудованием и оснасткой можно разместить на территории клиники; в) предлагаемая мишень для нейтроннозахватной терапии, охлаждаемая жидким галлием, является экологически чистым материалом, т.к. его активация относительно невелика и быстро падает до фонового уровня.

**Ключевые слова:** промышленный ускоритель электронов, тормозное излучение, фотонейтроны, нейтроннозахватная терапия, производство медицинских радионуклидов

Поступила: 21.05.2019. Принята к публикации: 10.07.2019

**Введение**

Лучевая терапия, являясь одним из трех основных методов лечения (хирургия, химио- и лучевая терапия), не уступает своей роли и по сей день как по темпам развития, так и по широте применения. Она становится все более селективной, позволяя поражать мишень с минимальным облучением здоровых тканей. Наиболее показательна в этом отношении протонная терапия, позволяющая относительно просто изменять энергию, флюенс и диаметр пучка протонов, что дает возможность перемещать пик Брэгга (максимум поглощенной энергии) в ткани, подводя дозу конформно опухоли с помощью системы вращения пучка [1].

Применение нейтронов, позволяющее проводить терапию определенных радиорезистентных новообразований, по-видимому, является избирательным только в нейтроннозахватной терапии (НЗТ). Традиционный источник нейтронов для НЗТ – нейтронные пучки исследовательских реакторов, в данном направлении накоплен огромный семидесятилетний опыт успехов и неудач. В настоящей работе изложены результаты продолжительных исследований применимости для НЗТ фотонейтронов, генерируемых мишенью мощного электронного ускорителя в области гигантского дипольного резонанса. Кроме модернизации пучка нейтронов, в работе исследована возможность произ-

водства радиоизотопов тормозным излучением того же ускорителя. В целом же возможности фотонейтронов для лучевой терапии незаслуженно обойдены вниманием в литературе. В качестве исключения укажем обзор [2], в котором анализируется роль фотонейтронов, возникающих в материалах головки медицинских ускорителей электронов и окружении пациента; эти фотонейтроны традиционно и справедливо трактуются как вредный фактор.

Мощный источник фотонейтронов для медицины рассмотрен в нашей работе [3]. В [4] получена оптимальная конфигурация блока вывода пучка фотонейтронов для НЗТ, а в [5, 6] изучены термогидравлика комбинированной проточной мишени (W + Ga) и возможности применения пучка для лучевой терапии. Стационарный фрагмент мишени – матрица из тугоплавкого вольфрама, через которую протекает жидкий галлий, позволяет резко увеличить выход фотонейтронов по сравнению с мишенью только из галлия. Для расчетов использовались данные промышленного ускорителя Mevex со средним током 4 мА при энергии электронов 35 МэВ [7].

Природный галлий представлен двумя изотопами:  $^{69}Ga$  (60,1 %) +  $^{71}Ga$  (39,9 %). Это легкоплавкий металл ( $t_{пл} = 29,8$  °C) плотностью 5,904 г/см<sup>3</sup> в твердом состоянии и 6,095 г/см<sup>3</sup> – в жидком. Будучи расплавлен,

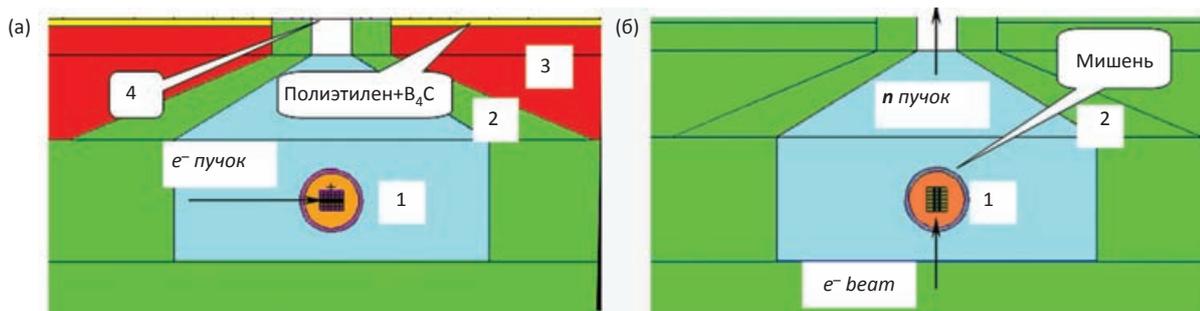


Рис. 1. Осевые сечения блока вывода осесимметричного пучка для НЗТ: исходный вариант из [6] (а) и его модернизированная версия (б) (визуализация ввода MCNP5)

галлий длительное время остается в жидкой фазе при комнатной температуре. При этом галлий имеет широкий диапазон температур жидкой фазы (до ~ 2200 °С), поэтому радиационное энерговыделение можно снять достаточно просто.

Активация природного галлия происходит за счет фотореакций и реакций под действием собственных нейтронов. Основные процессы  $^{69,71}\text{Ga}(\gamma, n)^{68,70}\text{Ga}$ ,  $^{69,71}\text{Ga}(n, 2n)^{68,70}\text{Ga}$ ,  $^{69,71}\text{Ga}(n, \gamma)^{70,72}\text{Ga}$  приводят к генерации короткоживущих продуктов  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 68,3$  мин),  $^{70}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 21,2$  мин) и  $^{72}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 14,1$  ч). Как показывают расчеты, при генерации нейтронных полей, приемлемых для НЗТ, и при условии циркуляции рабочего тела мишени, полная активность галлия (для типичных сценариев облучения и количества сеансов) спадает до уровня природного фона за время, не превышающее 4 сут.

**Материал и методы**

В транспортных расчетах (код MCNP5 [8]) и при расчетах генерации радиоизотопов использовалась библиотека ядерных данных TENDL-2017, основанная на программе ядерных реакций TALYS-1.9 [9].

**Модернизация НЗТ-пучка**

Для модернизации был выбран вариант вывода пучка с максимальным значением плотности потока на выходе [6].

Блок вывода пучка представляет собой осесимметричную сборку из цилиндрических и конических слоев и несет защитные и коллимирующие функции (конический слой из свинца), а также функции формирователя спектра, требуемого для НЗТ.

На рис. 1 представлены фрагменты блока вывода с коллимационной системой: канал, заполненный формирователем спектра (1, дифторид свинца  $\text{PbF}_2$ , выполняет также функцию гамма-фильтра); канал окружен коллиматором (2, Pb, основная функция – замедление и каналлизация нейтронов). В коллимационной системе гидрид циркония  $\text{ZrH}_{1,8}$  (3) несет функцию легкой защиты, на выходе канала борированный полиэтилен и пластинка Cd толщиной 1 мм (4) являются фильтром тепловых нейтронов.

При взаимодействии ускоренных электронов с массивной мишенью W+Ga основным каналом потери энергии является тормозное излучение. При энергиях электронов выше ~ 10 МэВ тормозные гамма-кванты, поглощаясь ядрами W и Ga, генерируют нейтроны в реакциях  $(\gamma, n)$  в области так называемого гигантского дипольного резонанса с относительно большими сечениями и выходом нейтронов (рис. 2).

Комбинированная проточная мишень представляет собой цилиндр из вольфрама с цилиндрическими каналами для теплоносителя. В данной работе расчетная конструкция мишени была модернизирована – цилиндр был заключен в сферический воль-

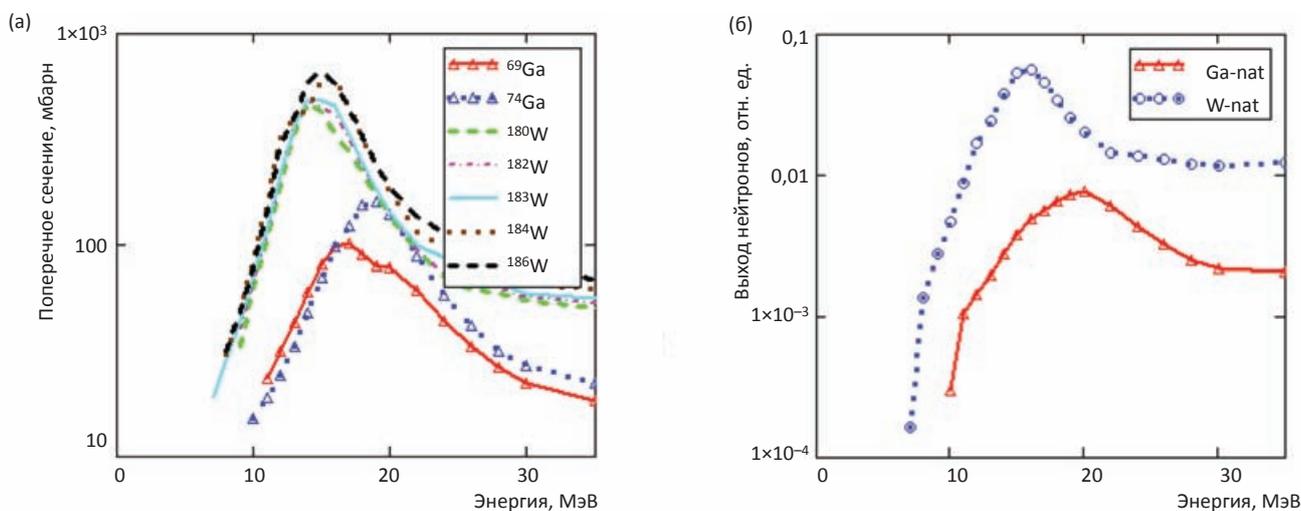


Рис. 2. (а) – полное сечение генерации нейтронов на ядрах Ga-nat и W-nat; (б) – выход нейтронов из элементов Ga и W; энергия  $E_\gamma \leq 35$  МэВ (получено с помощью библиотеки TALYS)

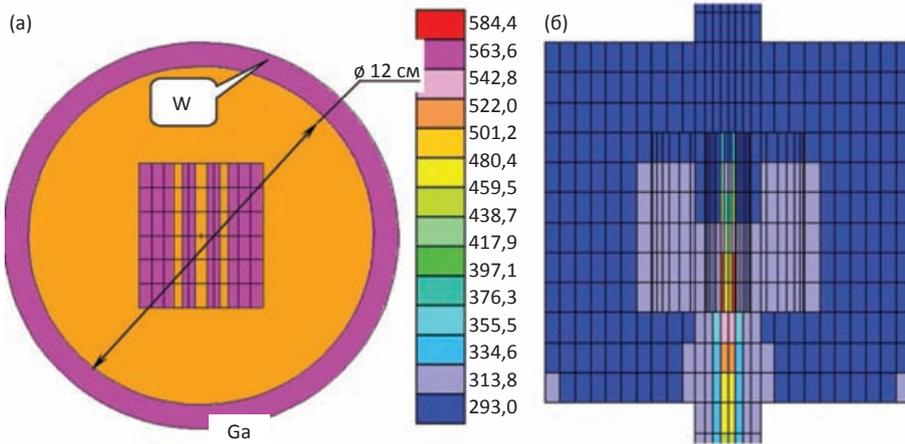


Рис. 3. Сечения модели модернизированной мишени: (а) для расчёта энерговыделения (MCNP5), (б) – для расчёта поля температуры в градусах К (код STAR-CD\*). Скорость теплоносителя 2 м/с, максимальная температура 310 °С

фрамовый корпус, заполненный теплоносителем. Термогидравлический расчет для новой конфигурации мишени проиллюстрирован на рис. 3. Отметим, что из 140 кВт мощности пучка непосредственно в мишени выделяется до 70 кВт. На рис. 3 максимальная температура теплоносителя, рассчитанная с помощью кода STAR-CD\* [10], получена для одной из возможных технологий отвода тепла.

Выполненные расчеты позволили обоснованно внести изменения в конфигурацию и материальный состав блока вывода пучка, увеличивающие безопасно для пациента главный функционал – плотность потока эпитепловых нейтронов на выходе пучка. Эти изменения состояли в следующем:

- пластина Cd на выходе канала удалена, а гидрид циркония заменен свинцом. Роль этих элементов в уменьшении потока тепловых нейтронов пренебрежимо мала: эпитепловые нейтроны, входящие в ткань, генерируют непосредственно вблизи входа обратно рассеянные тепловые нейтроны, флюенс которых значительно превышает поток тепловых нейтронов из канала;
- комбинированная проточная мишень была развернута соосно оси вывода пучка нейтронов и заключена в сферический вольфрамовый корпус, заполненный галлием. Эта мера позволила улучшить теплосъем, увеличить генерацию нейтронов и уменьшить выход «вредного» тормозного излучения из мишенного устройства.

**Производство радиоизотопов**

**Модель 1.** Для расчета производства радиоизотопов по реакции (n,γ) конический модератор из дифторида свинца был заменен тяжелой водой (см. рис. 1). Общая конфигурация блока вывода не изменяется, предполагалось облучать образцы на выходе канала. Оказалось, что существенной термализации пучка при такой глубине замедлителя (~ 0,5 м) и данной конфигурации материалов добиться не удалось: при плотности полного потока на выходе пучка  $\Phi_{tot} = 3,10 \times 10^{10} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$  плотность потока тепловых нейтронов всего  $\Phi_{th} = 1,24 \times 10^{10} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$ . При этом в непосредственной близости к ми-

шени плотность потока тепловых нейтронов достигает  $\sim 2,5 \times 10^{10} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$ . При сопоставлении с плотностью потока тепловых нейтронов в активной зоне реактора становится ясной бесперспективность первой модели для производства радиоизотопов.

**Модель 2: мишень с подкритическим бустером.** На рис. 4 представлена модель, состоящая из цилиндрического бака с тяжелой водой. В центре бака находится мишень, а на периферии – подкритическая сборка  $k_{eff} < 0,90$  (сборка с таким  $k_{eff}$  требует минимального состава органов СУЗ (система органов защиты) ([11], п. 2.2.2.15)). Сборка состоит из укороченных ТВЭЛ реактора БН-600, охлаждаемых тяжелой водой. Замедлителем является также  $D_2O$ . В результате расчета получено достаточно выровненное поле нейтронов внутри бака. Максимальные значения плотности потока нейтронов  $\Phi_{tot} = 6,19 \times 10^{11} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$  в непосредственной близости к мишени, максимум плотности потока тепловых нейтронов  $\Phi_{th} = 3,09 \times 10^{11} \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$  отстоит от мишени на ~ 21 см. Плотность потока нейтронов выросла более чем на порядок сравнительно с результатами, полученными для первой модели. Ясно, что если увеличить до предельного для подкритической сборки значения  $k_{eff} \leq 0,98$  [11], потоковые характеристики увеличатся в ~ 50 раз относительно характеристик модели 1. Но при этом при работе придется использовать сложную СУЗ (при  $k_{eff} \leq 0,90$  СУЗ используется только на этапе пуска) и громоздкую систему теплосъема.

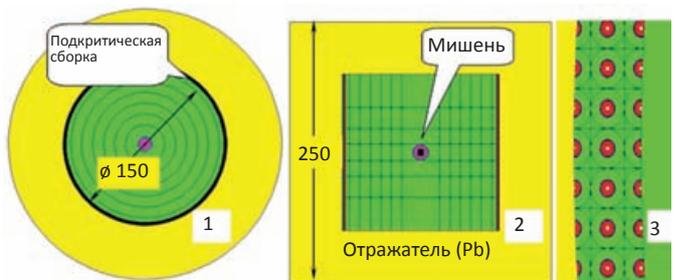


Рис. 4. Радиальное (1) и осевое (2) сечение модели 2; 3 – фрагмент радиального участка с подкритической сборкой в виде цилиндрического слоя, примыкающего к стенке. Все размеры даны в см

**Таблица 1**  
**Характеристики мишени для производства радиоизотопов по модели 3**

Материал мишени	Tl	Pb	Bi	<sup>238</sup> U	Pb + Bi (45%+55%)
R, см	1,0	0,75	0,75	0,50	0,75
H, см	1,0	0,75	1,0	1,0	1,5
Плотность, г/см <sup>3</sup>	11,843	11,342	9,79	19,05	10,6
Точка плавления, °С	304	324	271	1133	124
Выход тормозного излучения, с <sup>-1</sup>	1,29×10 <sup>17</sup>	1,32×10 <sup>17</sup>	1,34×10 <sup>17</sup>	1,25×10 <sup>17</sup>	1,33×10 <sup>17</sup>
Средняя энергия, МэВ	14,7	15,9	15,6	15,5	15,7

Возможно, в каких-то условиях производство радиоизотопов в реакции (n, γ) по модели 2 целесообразно, но конкурировать с реакторным производством не представляется возможным.

*Модель 3: реакции (γ, n) и (γ, p).* Оказалось, что это самая перспективная модель, поскольку выход тормозного излучения из мишени достаточно велик. Исследованные цилиндрические мишени были оптимизированы на максимальный выход тормозного излучения при падении пучка электронов радиусом 0,5 см на торец цилиндра (табл. 1). При выбранных параметрах пучка электронов выход тормозного излучения из оптимальных мишеней практически одинаков для всех тяжелых материалов. Оптимумы в мишенях достаточно пологи, поэтому при оптимизации габаритов мишени шаг оптимизации был принят равным 0,25 см. Средняя энергия тормозного излучения лежит в области гигантского дипольного резонанса. По технологическим соображениям в качестве мишени предпочтительна эвтектика свинец – висмут; в данном случае этот сплав будет также и теплоносителем.

Эффективность модели 3 можно показать на примере наработки <sup>99</sup>Mo тормозным излучением по реакции <sup>100</sup>Mo(γ,n)<sup>99</sup>Mo → <sup>99m</sup>Tc. Цилиндрическая мишень Pb+Bi была заключена в сферический слой материнского нуклида <sup>100</sup>Mo (рис. 5). Уравнение наработки <sup>99</sup>Mo можно записать следующим образом:

$$\frac{d\rho^{99}}{dt} = \sigma\Phi_0\rho^{100} - \lambda\rho^{99}, \tag{1}$$

где

$\rho^{99}, \rho^{100}$  – ядерная плотность (10<sup>24</sup> см<sup>-3</sup>) нарабатываемого и материнского нуклида;

$\sigma\Phi_0\rho^{100}$  – скорость (γ, n)-реакций (см<sup>-3</sup>с<sup>-1</sup>);

$\sigma, \Phi_0$  – векторы сечения (γ, n)-реакции (б) и плотности потока фотонов (см<sup>-2</sup>с<sup>-1</sup>) размерностью табличного представления сечения по энергии соответственно;

$\lambda$  – постоянная радиоактивного распада.

Интегрирование (1) в интервале [0 – t<sub>irr</sub>] времени облучения с учетом начального условия  $\rho^{99}(t = 0) = 0$  дает плотность нарабатываемых ядер [см<sup>-3</sup>]:

$$\rho^{99} = \sigma\Phi_0\rho^{100}(1 - \exp(-\lambda t_{irr}))/\lambda; \tag{2}$$

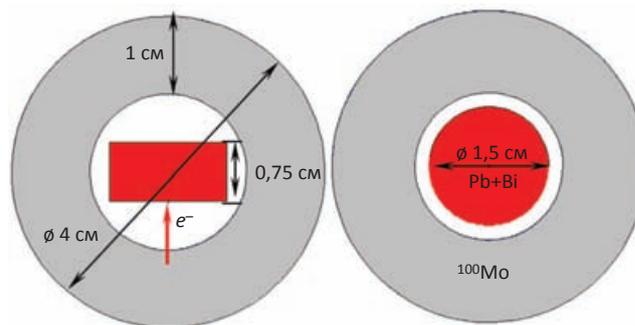


Рис. 5. Сечения сферической расчетной модели 3 для производства <sup>99</sup>Mo; стрелка показывает направление ввода электронного пучка (визуализация входного файла MCNP5)

удельная активность (Бк×см<sup>-3</sup>) наработанного <sup>99</sup>Mo  $A = \lambda\rho^{99}$  при этом:

$$A = \sigma\Phi_0\rho^{100}(1 - \exp(-\lambda t_{irr})). \tag{3}$$

Сравним наши результаты с данными для фотоядерной реакции (γ, n) в [12] при производстве <sup>99</sup>Mo на ускорителе электронов мощностью 14 кВт с энергией 40 МэВ (т. е. средний ток составляет 0,350 мА). Для высокообогащенного (96 % <sup>100</sup>Mo) образца массой 14,4 г при 24-часовой экспозиции производится активность ~ 25 Ки или 1,74 Ки/г [12]. Наши данные для такой же экспозиции – 1,78 кКи и 5,96 Ки/г при массе образца 311 г (рис. 5), среднем токе 4 мА [5] и 100 % обогащении мишени по <sup>100</sup>Mo. К сожалению, конкретная геометрия облучения в [12] недоступна. В [13] некоторая информация, относящаяся к конфигурации облучения в [12], позволяет частично восстановить данные [12].

Анализ полных сечений (γ, p)-реакций на материалах мишени и выходов протонов [9] показал, что в заданном диапазоне энергии  $E_\gamma \leq 35$  МэВ эффективность наработки радиоизотопов будет мала: и сечения, и выходы протонов на 2 порядка (и более) меньше, чем соответствующие величины для нейтронов.

## Результаты и обсуждение

### Качество пучков для НЗТ

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

Для сопоставления с рассчитываемыми пучками из мишени электронного ускорителя привлекаются характеристики нейтронных пучков использованных и проектируемого реакторов для НЗТ:

- пучок FCB MIT, который является «эталонным» для НЗТ (измерения, [14]), в настоящее время выведен из эксплуатации;
- пучок эпитепловой колонны быстрого реактора TAPIRO [15], предназначенный для применения в НЗТ (расчет подтвержден измерениями; пучок выведен из эксплуатации);
- пучок проектируемого медицинского реактора MARC (расчет, [16]).

Базовые значения характеристик «в воздухе» для сравниваемых пучков приведены в табл. 2. Для фотонейтронов представлены данные по «лучшей» версии блока выведения из [6], модернизированной в настоящей работе (рис. 2). Собственно НЗТ-характеристики приведены в табл. 3. Из представленных данных следует сделать вывод, что по критериям «в воздухе» (или «для свободного пучка») предлагаемый фотонейтронный пучок не уступает и даже частично превосходит реакторные пучки для НЗТ. Этот вывод подтверждается рис. 6, на котором представлены спектральные характеристики нейтронов на выходе реакторных и фотоядерных пучков.

**Перечень радиоизотопов, предлагаемых к получению по модели 3**

Результаты расчета наработки некоторых применяемых радиоизотопов, генерируемых по модели 3 в той же геометрии (рис. 5) и в тех же условиях облучения, представлены в табл. 4.

**Заключение**

Предлагаемые схемы генерации фотонейтронов для НЗТ и тормозного излучения для производства радиоизотопов имеют очевидные преимущества перед реакторной генерацией. В первую очередь, это эколо-

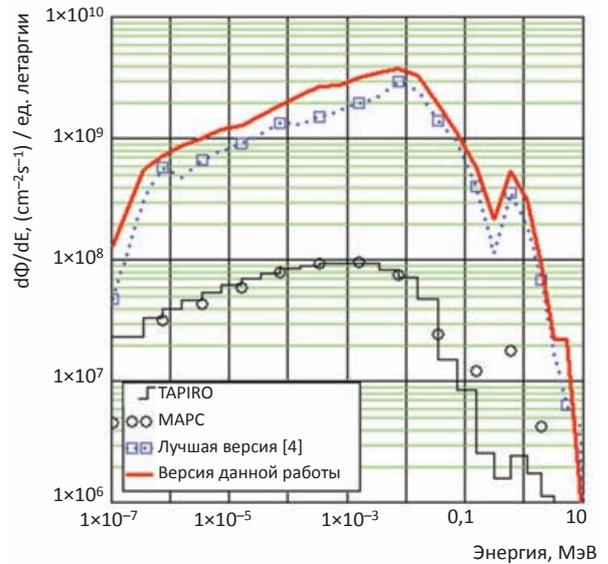


Рис. 6. Спектры нейтронов на выходе канала пучка для НЗТ

гическая чистота – активность теплоносителя падает очень быстро, продуктов деления в установке нет, а активация оборудования локализована. Кроме того, в этом случае степень радиационной и ядерной безопасности неизмеримо выше, чем при реакторной генерации. Безопасность, а также относительно небольшие габариты и масса установки двойного назначения позволяют размещать ее непосредственно в клинике. Наконец, плотность потока эпитепловых нейтронов (требуемая для НЗТ) на выходе пучка намного больше плотности потока нейтронов на выходе применявшихся и проектируемых реакторных пучков. Возможность производства радиоизотопов на той же установке в дополнение к терапевтическому пучку улучшает ее экологию и расширяет ее возможности.

Таблица 2

**Плотность полного потока, спектральные характеристики и средняя энергия нейтронов на выходе эталонного (FCB MIT), проектируемого для НЗТ (MARC) и существовавшего (TAPIRO) пучков реакторов в сравнении с характеристиками пучков фотонейтронов**

		$\Phi_{tot}, \text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}, 10^9$	$\Phi_{epi}/\Phi_{tot}, \%$	$\Phi_{fast}/\Phi_{tot}, \%$	$\Phi_{therm}/\Phi_{tot}, \%$	$E^{\Phi}_{aver}, \text{MeV}$
Значения, желательные для НЗТ		$\geq 1$	$\sim 100$	$\rightarrow 0$	$\rightarrow 0$	-
FCB MIT		4,2	данные отсутствуют			
MARC		1,24	81,6	13,4	5,0	0,0337
TAPIRO		1,07	73,6	6,5	20,0	0,00857
Фотонейтроны	«лучшая» версия [4]	18,5	74,9	25,1	0,014	0,0345
	данная работа	27,8	73,3	21,6	5,11	0,0325

Таблица 3

**Характеристики на выходе реакторных и фотоядерных пучков: плотность потока эпитепловых нейтронов, «отравление» пучка гамма-излучением и быстрыми нейтронами, направленность**

		$\Phi_{epi}, \text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}, 10^9$	$D_{\gamma}/\Phi_{epi}, \text{sGy}\cdot\text{cm}^2, 10^{-11}$	$D_{fast}/\Phi_{epi}, \text{sGy}\cdot\text{cm}^2, 10^{-11}$	$J_{epi}/\Phi_{epi} (\text{flux-to-current})$
Значения, желательные для НЗТ		$\geq 1$	$< 2-5$	$< 2-5$	$\geq 0,7$
FCB MIT		?	1,3	4,3	0,8
MARC		1,01	5,38	11,8	0,8
TAPIRO		0,788	6,77	8,49	0,8
Фотонейтроны	«лучшая» версия [4]	13,9	0,0407	15,9	0,8
	данная работа	20,4	0,0262	13,4	0,8

**Таблица 4**  
**Применяемые радиоизотопы, полученные при расчёте по Модели 3 (для С, N, O и F в скобках указан материал с материнским изотопом)**

	Радиоизотоп	T <sub>1/2</sub>	Активность, Ки	Удельная активность, Ки/г
<b>Позитронные излучатели для ПЭТ</b>				
1	<sup>11</sup> C (графит)	20,39 мин	140	2,22
2	<sup>13</sup> N (BN)	9,965 мин	45,9	0,718
3	<sup>15</sup> O (Be <sup>15</sup> O)	122,24 с	104	1,17
4	<sup>18</sup> F (Li <sup>18</sup> F)	109,77 мин	313	4,05
5	<sup>38</sup> K	7,636 мин	139	5,50
6	<sup>44</sup> Sc	3,97 ч	2250	25,7
7	<sup>45</sup> Ti	184,8 мин	3310	24,9
8	<sup>49</sup> Cr	42,3 мин	3550	16,9
9	<sup>62</sup> Cu	9,673 мин	3030	11,6
10	<sup>64</sup> Cu	12,700 ч	4240	16,2
11	<sup>63</sup> Zn	38,47 мин	2090	9,97
12	<sup>65</sup> Zn	244,06 сут	20,1	0,0962
13	<sup>68</sup> Ga	67,71 мин	6140	35,4
14	<sup>78</sup> Br	6,46 мин	1820	20,0
15	<sup>80</sup> Br	17,68 мин	2480	27,3
<b>Диагностические радиоизотопы</b>				
1	<sup>51</sup> Cr	27,7025 сут	208	0,984
2	<sup>54</sup> Mn	312,12 сут	9,15	0,0433
3	<sup>74</sup> As	17,77 сут	220	1,31
4	<sup>73</sup> Se	7,15 ч	3960	28,2
5	<sup>85</sup> Sr	64,84 сут	20,6	0,277

	Радиоизотоп	T <sub>1/2</sub>	Активность, Ки	Удельная активность, Ки/г	
6	<sup>97</sup> Ru	2,9 сут	2620	7,21	
7	<sup>121</sup> Te	19,16 сут	123	0,672	
8	<sup>139</sup> Ce	137,64 сут	30,9	0,156	
9	<sup>140</sup> Pr	3,39 мин	3950	19,9	
10	<sup>153</sup> Gd	240,4 сут	10,5	0,0453	
11	<sup>157</sup> Dy	8,14 ч	6680	26,6	
12	<sup>165</sup> Er	10,36 ч	5980	22,5	
13	<sup>169</sup> Yb	32,026 сут	105	0,515	
14	<sup>203</sup> Hg	46,612 сут	106	0,266	
<b>Радиоизотопы для радионуклидной терапии</b>					
1	<sup>88</sup> Y	106,65 сут	11,9	0,0911	
2	<sup>97</sup> Ru	2,9 сут	2620	7,21	
3	<sup>103</sup> Pd	16,991 сут	126	0,359	
4	<sup>153</sup> Sm	46,50 ч	487	2,21	
5	<sup>159</sup> Gd	18,5 сут	3330	14,4	
6	<sup>169</sup> Er	9,40 сут	314	1,18	
7	<sup>186</sup> Re	3,7183 сут	5040	8,18	
8	<sup>192</sup> Ir	73,827 сут	4870	7,34	
<b>Радиоизотопы для медицинских генераторов</b>					
1	<sup>99</sup> Mo	65,94 ч	1780	5,96	
2	<sup>113</sup> Sn	115,09 сут	45,4	0,0985	
<b>Долгоживущие позитронные радионуклиды для космоса</b>					
	Радиоизотоп	T <sub>1/2</sub> , сут	Актив-ность, Ки	Удельная актив-ность, Ки/г	Средняя энергия позитронов, МэВ
1	<sup>150</sup> Eu	36,9 лет	0,0385	0,000251	0,22
2	<sup>152</sup> Eu	13,54 лет	0,528	0,00343	0,30

**СПИСОК ДИТЕРАТУРЫ**

1. Костромин С.А., Сыресин Е.М. Тенденции в ускорительной технике для адронной терапии // Письма в ЭЧАЯ. 2013. Т. 10. № 7(184). С. 1346–1375.
2. Naseri A., Mesbahi A. A review on photoneutrons characteristics in radiation therapy with high-energy photon beams // Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2010. Vol. 15. № 5. P. 138–144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3863143/pdf/main.pdf>
3. Кураченко Ю.А., Вознесенский Н.К., Говердовский А.А., Рачков В.И. Новый интенсивный источник нейтронов для медицинских приложений // Мед. физика. 2012. 2(38). С. 29–38.
4. Кураченко Ю.А. Фотонейтроны для нейтронозахватной терапии // Известия вузов. Ядерная энергетика. 2014. № 4. С. 41–51.
5. Кураченко Ю.А., Забарянский Ю.Г., Онищук Е.А. // Оптимизация мишени для производства фотонейтронов. Известия вузов. Ядерная энергетика. 2016. № 3. С. 150–162.
6. Кураченко Ю.А., Забарянский Ю.Г., Онищук Е.А. Применение фотонейтронов для лучевой терапии // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 3. С. 33–42.
7. <http://www.primaryprofile.com/Mevex-Corporation>.
8. X-5 Monte Carlo Team. MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5. Volume I: Overview and theory. LA-UR-03-1987. 2003. 484 p.
9. Koning A., Hilaire S., Goriely S. TALYS-1.9. A nuclear reaction program. <ftp://ftp.nrg.eu/pub/www/talys/talys1.9.pdf>. 2017. 554 p.

10. STAR-CD®. CD-adapco Engineering Simulation Software – CAE and CFD Software.
11. НП-059-05: Правила ядерной безопасности подкритических стенов (ПБЯ ПКС-2005). Федеральные нормы и правила в области использования атомной энергии. М. 2005. <https://files.stroyinf.ru/Data1/47/47666/>
12. Ralph G.B., Jerry D.C., David A.P. et al. A System of <sup>99m</sup>Tc production based on distributed electron accelerators and thermal separation // Nucl. Technology. 1999. Vol. 126. P. 102–121.
13. Куленников Э.Л., Довбня А.Н., Цымбал В.А. и соавт. Оценка наработки <sup>99</sup>Mo и <sup>99m</sup>Tc на <sup>9</sup>Be(d,n) генераторе ХФТИ // ВАНТ. 2012. №4. С. 155–159. [https://vant.kipt.kharkov.ua/ARTICLE/VANT\\_2012\\_4/article\\_2012\\_4\\_155.pdf](https://vant.kipt.kharkov.ua/ARTICLE/VANT_2012_4/article_2012_4_155.pdf).
14. Riley K.J., Binns P.J., Harling O.K. Performance characteristics of the MIT fission converter based epithermal neutron beam // Phys. Med. Biol. 2003. Vol. 48. P. 943–958.
15. Agosteo S., Foglio Para A., Gambarini G. et al. Design of neutron beams for boron neutron capture therapy in a fast reactor. In: IAEA-TECDOC-1223. 2001. P. 1–302.
16. Кураченко Ю.А. Реакторные пучки для лучевой терапии: критерии качества и расчетные технологии // Мед. физика. 2008. Т. 38. № 2. С. 20–28.

**Для цитирования:** Кураченко Ю.А., Онищук Е.А., Магусевич Е.С., Коробейников В.В. Производство фотонейтронов и радиоизотопов для медицины тормозным излучением на промышленных электронных ускорителях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 48–53.  
 DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-48-53

С.А. Смолин<sup>1,2</sup>

## ЛУЧЕВАЯ НАГРУЗКА НА МЕДИЦИНСКИЙ ПЕРСОНАЛ, СОПРОВОЖДАЮЩИЙ ПАЦИЕНТА ПРИ БЛИЗКОФОКУСНОЙ РЕНТГЕНОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ

1. Областной онкологический диспансер, Иркутск. E-mail: millennium\_s@mail.ru;  
2. Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск

С.А. Смолин – медицинский физик отделения лучевой терапии, аспирант

### Реферат

**Цель:** Оценка радиационной обстановки в процедурном кабинете близкофокусной рентгенотерапии в процессе облучения детей с целью информирования о лучевых нагрузках на медицинский персонал и на родственников пациента.

**Материал и методы:** Смоделирована процедура близкофокусной рентгенотерапии с имитирующим тело облучаемого ребенка тканезквивалентным фантомом размером 250×250×150 мм. На основании СанПиН 2.6.1.1192-03 составлен протокол радиационного контроля при облучении на аппарате «Рентген ТА-02». С помощью прямопоказывающего клинического дозиметра ДКС-АТ1123 измеряли мощность амбиентной дозы одновременно действующего рентгеновского излучения. Измерения осуществляли непосредственно около аппарата на участках размерами 60×60 см в точках, расположенных на высотах, соответствующих уровню головы взрослого человека ( $160 \pm 20$  см), груди ( $120 \pm 20$  см), гонад ( $80 \pm 20$  см) и ног ( $30 \pm 20$  см). На основании полученных данных для каждого участка было вычислено значение мощности эффективной дозы рентгеновского излучения в теле человека. С учетом характеристик используемого режима облучения рассчитали суммарную эффективную дозу, получаемую сопровождающим лицом за весь курс лучевой терапии.

**Результаты:** Составлена схема, иллюстрирующая радиационную обстановку в процедурном кабинете близкофокусной рентгенотерапии. Показано, что лучевая нагрузка на сопровождающее лицо при проведении близкофокусной рентгенотерапии детских гемангиом не превышает ограничение по дозе, указанное в пункте 5.4.4 СанПиН 2.6.1.2523-09.

**Заключение:** Показано, что в исключительных случаях для поддержки пациента в процедурном кабинете может ходиться медицинский персонал.

**Ключевые слова:** *близкофокусная рентгенотерапия, радиационный контроль, дети, гемангиомы, радиационная безопасность*

Поступила: 03.12.2018. Принята в печать: 19.07.2019

### Введение

Метод близкофокусной рентгенотерапии применяется при лечении детей, чаще всего детей с гемангиомами. Наиболее эффективной лучевая терапия оказывается в первый год жизни ребенка. Основными показаниями к проведению рентгенотерапии является наличие биологически активной сосудистой опухоли, обширность поражения, невозможность применить операцию или другой метод лечения [1, 2].

Изучение механизма действия ионизирующего излучения на доброкачественную сосудистую опухоль показало, что биологическая трансформация, происходящая в гемангиоме под влиянием облучения, во многом совпадает с процессом спонтанной регрессии, но отличается быстрым завершением процесса [3, 4].

Одним из важных направлений повышения качества лучевой терапии является контроль точности позиционирования пациента во время процедуры. Крайне важно, чтобы во время каждой процедуры пациент, а значит и облучаемый объем, занимал по отношению к аппарату одинаковое положение, установленное при планировании облучения. С этой целью используют иммобилизирующие приспособления или фиксаторы, которые настраиваются индивидуально под каждого пациента. Это характерно как для взрослых пациентов, так и для детей. Однако далеко не во всех клиниках есть специальные фиксаторы для детей младшего возраста, поэтому контроль за их иммобилизацией и положением в процессе лучевой терапии поручается медицинскому персоналу или родственнику не моложе 18 лет. Лица, присутствующие в процедурном кабинете, должны быть предварительно проин-

структурированы, оповещены о степени радиационного воздействия на них в процессе лучевого лечения и снабжены средствами индивидуальной защиты [5]. Также в российском законодательстве предусмотрено ограничение дозы, которую они могут получить в процессе поддержки пациента. Согласно НРБ-99/2009, «лица, оказывающие помощь в поддержке пациентов (тяжелобольных, детей и др.) при выполнении рентгено-радиологических процедур, не должны подвергаться облучению в дозе, превышающей 5 мЗв в год» [6].

Поэтому при лечении детских гемангиом методом близкофокусной рентгенотерапии в особых случаях требуется присутствие родителя или медицинского персонала в процедурном кабинете.

Цель исследования – оценка радиационной обстановки в процедурном кабинете близкофокусной рентгенотерапии в процессе облучения, чтобы можно было информировать о лучевых нагрузках медицинский персонал и родственников пациента. Проведен расчет суммарной дозы, полученной персоналом (или родственником) за весь курс лучевой терапии детских гемангиом.

### Материал и методы

Методика измерений и оценки лучевого воздействия основана на действующих санитарных правилах и нормативах СанПиН 2.6.1.1192-03 «Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований». Исследования необходимо

проводить в условиях, приближенных к реальной клинической ситуации:

Стандартный режим работы аппарата «Рентген ТА-02» при лечении детских гемангиом: анодное напряжение на трубке 30 кВ, сила анодного тока 5 мА, толщина дополнительного фильтра 0,3 мм А1.

Дозиметрические измерения проводились в тканеэквивалентном (водном) фантоме, имитирующем тело пациента, размерами 250×250×150 мм.

Измерения проводились клиническим дозиметром ДКС-АТ1123 (Атомтех, Белоруссия), с автоматическим учетом поправки на радиационный фон в единицах мощности амбиентной дозы краткодействующего рентгеновского излучения. Амбиентный эквивалент дозы – это физическая величина, измерения которой ведутся в процессе радиационного контроля клиническими дозиметрами типа ДКС-АТ1123. Ее впоследствии можно пересчитать в интересующую нас величину – эффективную дозу.

Радиационный контроль непосредственно около аппарата проводился на участках размерами 60×60 см в точках, расположенных на высоте, соответствующей:

- уровню головы – 160 ± 20 см;
- уровню груди – 120 ± 20 см;
- уровню нижней части живота, гонад – 80 ± 20 см;
- уровню ног – 30 ± 20 см.

Согласно руководству [7], широко принята следующая схема лучевого лечения гемангиом: разовая очаговая доза от 0,8 до 1,6 Гр в зависимости от возраста ребёнка, суммарная очаговая доза доводится до 3–5 Гр. Длительность сеанса облучения зависит от таких параметров как вид аппарата, тип трубки, комбинация анодного тока, напряжения и толщины дополнительного фильтра. Режим фракционирования облучения – 1 раз в месяц. Лучевое лечение проводится до появления симптомов регрессии гемангиомы в виде замедления её роста и побледнения поверхности.



Рис. 1. Схема помещения процедурной и пультуевой близкофокусного рентгенотерапевтического аппарата «Рентген ТА-02»

### Результаты

В соответствии с описанной выше методикой, помещение процедурного кабинета вокруг рентгенотерапевтического аппарата было поделено на участки размерами 60×60 см, пронумерованные от 1 до 17 (рис. 1). На каждом участке, на всех четырех высотах (голова, грудь, гонады и ноги) было проведено по три измерения (стандартное среднеквадратичное отклонение 1,0 %) мощности амбиентной дозы рентгеновского излучения.

Далее следовало вычисление мощности поглощенной дозы, приведенной к рабочей нагрузке аппарата с учетом того, что в неделю он работает пять дней по шесть часов (одна смена):

$$D_{np} = \frac{D_{изм} \cdot W}{1800 \cdot I_{анод}}, \tag{1}$$

где  $D_{np}$  – значение мощности поглощенной дозы, приведенное к стандартной рабочей нагрузке аппарата;  $D_{изм}$  – значение мощности амбиентной дозы, полученное по результатам измерения;  $W$  – рабочая нагрузка (для близкофокусных рентгенотерапевтических аппаратов составляет 5000 (мА×мин)/нед); 1800 мин/нед – среднее время работы аппарата в неделю;  $I_{анод}$  –

Таблица 1

#### Результаты радиационного контроля при выключенном аппарате (фон)

№ участка	Результат измерений мощности амбиентного эквивалента дозы $D_{изм}$ , мкЗв/ч				Рассчитанное значение приведенной мощности поглощенной дозы $D_{np}$ , мкЗв/ч				Мощность эффективной дозы $E$ , мкЗв/ч
	Голова	Грудь	Гонады	Ноги	Голова	Грудь	Гонады	Ноги	
1	0,13	0,13	0,12	0,12	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03
2	0,12	0,13	0,13	0,13	0,1	0,1	0,1	0,1	0,04
3	0,13	0,11	0,11	0,11	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03
4	0,11	0,12	0,12	0,10	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03
5	0,11	0,12	0,13	0,13	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03
6	0,13	0,11	0,12	0,12	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03
7	0,12	0,12	0,11	0,13	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03
8	0,10	0,10	0,10	0,12	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03
9	0,11	0,12	0,12	0,12	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03
10	0,12	0,13	0,13	0,11	0,1	0,1	0,1	0,1	0,04
11	0,13	0,12	0,12	0,13	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03
12	0,12	0,13	0,13	0,12	0,1	0,1	0,1	0,1	0,04
13	0,12	0,12	0,12	0,13	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03
14	0,11	0,13	0,12	0,13	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03
15	0,12	0,12	0,11	0,12	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03
16	0,13	0,12	0,13	0,11	0,1	0,1	0,1	0,1	0,04
17	0,12	0,12	0,12	0,11	0,1	0,1	0,1	0,1	0,03

Таблица 2

## Расчет эффективных доз по данным измерений

№ участка	Результат измерений мощности амбиентного эквивалента дозы $D_{изм}$ , мкЗв/ч				Расчитанное значение приведенной мощности поглощенной дозы $D_{пр}$ , мкЗв/ч				Мощность эффективной дозы $E$ , мкЗв/ч
	Голова	Грудь	Гонады	Ноги	Голова	Грудь	Гонады	Ноги	
1	68	25	3	1	37,8	13,9	1,7	0,6	5,35
2	77	13	1	1	42,8	7,2	0,6	0,6	4,44
3	68	60	9	2	37,8	33,3	5,0	1,1	9,11
4	39	40	14	3	21,7	22,2	7,8	1,7	6,94
5	185	246	180	6	102,8	136,7	100,0	3,3	53,29
6	4	28	2	1	2,2	15,6	1,1	0,6	2,79
7	225	229	178	6	125,0	127,2	98,9	3,3	53,26
8	65	65	8	5	36,1	36,1	4,4	2,8	9,31
9	290	520	1420	570	161,1	288,9	788,9	316,7	260,56
10	181	510	2100	800	100,6	283,3	1166,7	444,4	352,82
11	73	76	48	28	40,6	42,2	26,7	15,6	16,43
12	219	200	174	7	121,7	111,1	96,7	3,9	50,06
13	184	170	154	8	102,2	94,4	85,6	4,4	43,33
14	35	39	28	17	19,4	21,7	15,6	9,4	8,83
15	62	60	31	21	34,4	33,3	17,2	11,7	12,18
16	17	25	18	12	9,4	13,9	10,0	6,7	5,46
17	29	27	14	16	16,1	15,0	7,8	8,9	5,63

стандартная сила анодного тока при работе аппарата (для близкофокусных рентгенотерапевтических аппаратов равна 5 мА).

Для оценки результатов радиационного контроля определяются значения мощности эффективной дозы  $E$ . С точки зрения радиобиологии, эффективная доза  $E$  – величина, используемая как мера риска возникновения отдельных отдаленных последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности.

$$E = 0,5(D_{пр.160} \cdot K_{160} + D_{пр.120} \cdot K_{120} + D_{пр.80} \cdot K_{80} + D_{пр.30} \cdot K_{30}), (2)$$

где 0,5 – коэффициент перехода от поглощенной дозы в воздухе к эффективной дозе в тканях;  $D_{пр.160}$ ,  $D_{пр.120}$ ,  $D_{пр.80}$ ,  $D_{пр.30}$  – значений мощностей поглощенной дозы, приведенные к рабочей нагрузке аппарата, исходя из измеренных значения на уровне головы (160 см), груди (120 см), низа живота (80 см) и ног (30 см) соответственно;  $K_{160}$ ,  $K_{120}$ ,  $K_{80}$ ,  $K_{30}$  – взвешивающие тканевые коэффициенты, полученные исходя из суммы значений тканевых коэффициентов на уровне головы (160 см), груди (120 см), низа живота (80 см) и ног (30 см), принимаются равными 0,15, 0,3, 0,5 и 0,05 соответственно.

В рамках программы гарантии качества лучевой терапии ежеквартально проводится радиационный контроль помещения процедурной и пультовой, но при выключенном аппарате. Ниже для сравнения приведена табл. 1 из протокола радиационного контроля, проведенного незадолго до описываемого исследования. В табл. 2 приведены результаты измерений, значения приведенной мощности поглощенной дозы и рассчитанные по формуле (2) значения мощности эффективной дозы.

Наибольшие значения эффективной мощности отмечены в участках 5, 7, 9, 10, 12 и 13. Как видно из

схемы процедурной (рис. 1), эти участки находятся непосредственно слева и справа от трубки аппарата.

С учетом продолжительности одной процедуры облучения (взято среднее значение в 1 минуту) и всего курса лучевой терапии детскими гемангиом (5 фракций по 1,6 Гр) была рассчитана суммарная доза излучения в областях измерений. Все приведенные на схеме числа обозначают эффективную дозу в микрозивертах (рис. 2).

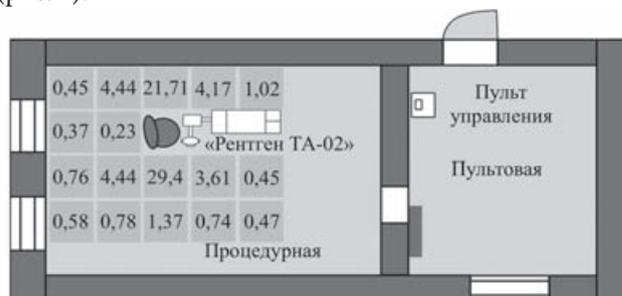


Рис. 2. Значения эффективных доз в участках измерений за весь курс лучевой терапии, мкЗв

### Выводы

1. Эффективная доза, получаемая сопровождающим лицом за весь курс лучевой терапии гемангиом у пациентов детского возраста, находится в пределах 30 мкЗв. Ограничение по дозе, указанное в пункте 5.4.4 СанПиН 2.6.1.2523-09 («Нормы радиационной безопасности» – НРБ-99/2009) для лиц, оказывающих помощь в поддержке пациентов, составляет 5 мЗв (или 5000 мкЗв) в год. В данном случае медицинскому персоналу или родственнику пациента целесообразно находиться непосредственно за креслом, в котором находится пациент.

2. Геометрия и спектр рассеянного излучения, следовательно, и радиационная обстановка в процессе

обучения, могут меняться в зависимости от применяемого аппарата, режима облучения и ряда других факторов.

3. Анализ результатов проведенных измерений говорит о том, что в процедурном кабинете может находиться родственник или медицинский персонал для фиксации пациента. Однако в целях снижения луче-

вой нагрузки рекомендуется занимать положение за креслом, на котором располагается пациент, а также использовать средства индивидуальной защиты.

**Для цитирования:** Смолин С.А. Лучевая нагрузка на медицинский персонал, сопровождающий пациента при близкофокусной рентгенотерапии детей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 54–57.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-54-57

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 5. P. 54–57

Review

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-54-57

## Radiation Exposure of Medical Personnel Accompanying the Patient during the Procedure of Superficial X-Ray Therapy of Children

S.A. Smolin<sup>1,2</sup>

1. Irkutsk Regional Cancer Hospital, Irkutsk, Russia. E-mail: millennium\_s@mail.ru;

2. Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

S.A. Smolin – Medical Physicist, Postgraduate Student

### Abstract

**Purpose:** Assessment the radiation situation in the treatment room of superficial x-ray therapy during the irradiation process in order to inform about radiation exposure of medical personnel or a relatives.

**Material and methods:** In the course of the study, a procedure of superficial radiotherapy was simulated using a tissue equivalent phantom with sizes 250×250×150 mm. The radiation control protocol of measurements on the Roentgen TA-02 apparatus was compiled on the basis of SanPiN 2.6.1.1192-03. With the help of a clinical dosimeter DKS-AT1123, the ambient dose-rate of short-term x-rays was measured. In accordance with the requirements for conducting radiation monitoring, measurements were taken directly near the apparatus in areas 60×60 cm at points located at heights corresponding to the head level (160 ± 20 cm), chest level (120 ± 20 cm), gonad level (80 ± 20 cm) and the level of the legs (30 ± 20 cm). On the basis of the obtained data, the value of the effective dose-rate of x-ray radiation for the whole human body was calculated for each area. Taking into account the characteristics of the irradiation regime used in the clinic, the total effective dose received by the medical personnel accompanying the patient for the entire course of radiotherapy was calculated.

**Results:** A drawn up diagram is illustrating the radiation situation in the treatment room of superficial radiotherapy. Based on the results of calculations, it can be concluded that the radiation exposure on the accompanying person during superficial x-ray therapy of children's hemangiomas does not exceed the maximum permissible dose specified in paragraph 5.4.4 of SanPiN 2.6.1.2523-09.

**Conclusion:** In exceptional cases, a parent or medical personnel may be in the treatment room to support the patient.

**Key words:** *superficial x-ray radiotherapy, radiation control, children, hemangiomas, radiation safety*

Article received: 03.12.2018. Accepted for publication: 19.07.2019

### REFERENCES

- Galchenko LI, Dvornichenko VV, Moskvina NA. Radiation therapy of non-tumorous diseases: a textbook for students. Irkutsk: ISMU. 2015. 28 p. (in Russian).
- Neroev VV, Berejnova SG, Walskiy WW. Hemangioma treatment efficiency of the combined orbital and periorbital areas in infants. Russian Pediatric Ophthalmology. 2014. 19(2):17-21. (in Russian).
- Podlyashchuk EL, Butorina AV, Shafranov VV. Radiation therapy with hemangiomas of the orbital region in children. Collection of articles: Advanced technology of medicine at the turn of the century. Moscow: Elikta print. 2000. P. 399-402. (in Russian).
- Svistunova TM. Low-voltage x-ray therapy with hemangiomas of skin in children. Leningrad: Medicina, Leningrad department. 1974. 127 p. (in Russian).
- Hygienic requirements for the arrangement and operation of x-ray treatment rooms, devices and conducting x-ray studies (SanPiN 2.6.1.1192-03). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. 2003. 44 p. (in Russian).
- Norms of radiation safety (SanPiN 2.6.1.2523-09). Moscow: Energoatomizdat. 2009. 87 p. (in Russian).
- Ruderman AI. Superficial radiotherapy. Moscow: Medicina. 1968. 234 p. (in Russian).

**For citation:** Smolin SA. Radiation Exposure of Medical Personnel Accompanying the Patient during the Procedure of Superficial X-Ray Therapy of Children. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(5):54-7. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-54-57

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-58-68

**А.Ю. Бушманов, О.Е. Клементьева, А.А. Лабушкина, А.В. Тултаев, В.Н. Корсунский, О.В. Кузнецова****АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: lanar19@mail.ru

А.Ю. Бушманов – первый зам. ген.директора, д.м.н.; О.Е. Клементьева – зав. лаб., к.б.н.; А.А. Лабушкина – н.с., к.м.н.; А.В. Тултаев – с.н.с., к.т.н.; В.Н. Корсунский – в.н.с., д.м.н., проф.; О.В. Кузнецова – проректор, к.б.н.

**Реферат**

В представленном обзоре публикаций, вместе с кратким анализом заболеваемости, факторов риска возникновения и методов диагностики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), обозначены современные проблемы и перспективы применения методов ядерной медицины в диагностике и лечении данного заболевания. Гепатоцеллюлярная карцинома представляет собой одну из наиболее распространенных злокачественных опухолей печени и характеризуется быстро прогрессирующим течением с неблагоприятным жизненным прогнозом. Разнообразие клинических проявлений заболевания создает определенные трудности в ранней диагностике ГЦК. Несмотря на то, что для скрининга ГЦК наиболее часто используется определение уровня альфа-фетопротеина (АФП), ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ с болюсным контрастированием и МРТ, важное значение в клинической практике имеет опыт применения радионуклидных визуализирующих методов диагностики, включая позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ), которые, не являясь основным методом первичной диагностики ГЦК, тем не менее подтвердили свою актуальность в проведении дифференциальной диагностики между доброкачественной опухолью и метастазом при неясных диагностических данных, а также в процессе мониторинга лечения и в диагностике отдаленных метастазов. Вопросы концепции в определении лечебной стратегии у пациентов с ГЦК, в зависимости от стадирования заболевания, перспективы оптимизации стратегий лечения и традиционные методы лечения ГЦК подробно и глубоко освещены в разнообразных публикациях, включая публикации отечественных авторов. Исходя из этого, авторы статьи ограничились лишь кратким анализом применения методов эмболизации и лучевой терапии в лечении ГЦК, активное развитие которой в последнее десятилетие, а также перспективные ранние результаты лечения, предполагают, что лучевая терапия может рассматриваться как основной метод лечения ГЦК, наряду с другими традиционными методами.

Дальнейшее изучение и развитие радионуклидных методов диагностики и терапии ГЦК, а также поиск и изучение новых РФЛП для диагностики и регионарной внутриартериальной радионуклидной терапии является одним из перспективных направлений в современных подходах к диагностике и лечению ГЦК.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, ядерная медицина, радиоэмболизация, химиоэмболизация, липиодол, сорафениб, внутриартериальная радионуклидная терапия

Поступила: 22.12.2016. Принята к публикации: 10.02.2019

**Введение**

В настоящее время лечение злокачественных опухолей печени остается актуальной проблемой клинической онкологии. Заболевание раком печени занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости, 3-е место в структуре онкологической смертности и составляет 7 % всех случаев онкологических заболеваний в мире [1]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой одну из наиболее распространенных злокачественных опухолей печени и характеризуется быстро прогрессирующим течением с неблагоприятным жизненным прогнозом. Всемирной организацией здравоохранения ГЦК включена в перечень 130 основных причин заболеваемости и смертности населения, что требует разработки и осуществления крупномасштабных мер профилактики и лечения. Подходы к лечению ГЦК зависят от стадии заболевания на момент установления диагноза и от доступности комплексных методов терапии. В данном обзоре современных литературных источников по проблеме диагностики и лечения гепатоцеллюлярной карциномы, вместе с кратким анализом заболеваемости, факторов риска возникновения и методов диагностики, рассмотрены современные проблемы и перспективы применения методов ядерной медицины в диагностике и лечении данного заболевания.

**Первичный рак печени – заболеваемость, частота развития в мировом масштабе, причины и факторы риска развития**

Термин «первичный рак печени» объединяет в себе такие нозологические формы, как холангиокарцинома, гепатохолангиокарцинома и гепатоцеллюлярная карцинома, которые составляют примерно 75–85 % от общего числа опухолей, происходящих из клеток печени. ГЦК представляет собой первичную злокачественную опухоль и является пятой по частоте возникновения среди всех злокачественных опухолей у мужчин и восьмой – у женщин, а также третьей по частоте причин смерти от онкологических заболеваний, после рака легких и рака желудка. ГЦК диагностируется практически в 95 % случаев всех первичных злокачественных новообразований печени, и является одним из увеличивающихся по распространенности онкологических заболеваний во всем мире. Наиболее часто гепатоцеллюлярная карцинома встречается у жителей стран Африки и Азии, являясь второй по распространенности среди всех злокачественных опухолей. Эти удручающие показатели вызваны, вероятнее всего, следующими причинами [1]:

- неспособность выделения группы риска (при гепатите В и/или С);
- высокий уровень факторов риска в указанных популяциях;

- отсутствие медицинского опыта и возможностей для установления раннего диагноза;
- отсутствие средств эффективного лечения после установления диагноза.

Важным фактором в формировании подобной картины является также отсутствие согласия пациентов на проведение адекватного лечения с последующим участием в программах динамического наблюдения, что обуславливает первичную регистрацию у пациентов опухолевых очагов больших размеров, плохо поддающихся излечению.

В странах Северной Америки и Европы показатель заболеваемости ГЦК существенно ниже, однако за последние 25 лет во многих эпидемиологически благополучных районах это заболевание стали выявлять в 2–4 раза чаще [2]. Результатом этого является возросший интерес к данной проблеме, как к одной из актуальных медико-социальных проблем.

Согласно статистике, ежегодно во всем мире количество новых случаев ГЦК составляет более 500 тыс., около 80 % из них – пациенты с циррозом печени [3], регистрируется до 598 тыс. летальных исходов, обусловленных ГЦК. Годовые показатели летальности при заболевании первичным раком печени приближаются к 100 %, указывая, что у большинства пациентов продолжительность выживания после установления диагноза составляет менее года [4].

Особое беспокойство вызывает тот факт, что, помимо роста заболеваемости ГЦК, во всем мире отмечается изменение возрастной структуры заболевших. Так, если в 1981–1984 гг. пик заболеваемости ГЦК приходился на пациентов в возрасте 80–84 года, то в 1991–1995 гг. пик заболеваемости сместился в возрастную группу 74–79 лет. В течение последних двух десятилетий отмечается дальнейшее изменение структуры заболеваемости в сторону еще более молодых лиц. В странах Европы и США ГЦК чаще регистрируется в возрасте старше 50 лет, однако, в гиперэндемических районах возрастной ценз ниже, ГЦК описана даже у детей. В большинстве случаев заболевание развивается на фоне цирроза печени.

Персистирующая пролиферация печеночных клеток является основным фактором развития ГЦК, независимо от этиологии. Риск возникновения ГЦК среди

носителей HBs-Ag с наличием хронического процесса в 15–30 раз выше, чем в контрольной группе, причем эта закономерность характерна как для высокоэндемичных территорий, так и для стран Европы и США [5]. Процентное соотношение случаев ГЦК, ассоциированных с вирусным гепатитом В, к общему количеству случаев этого заболевания во всем мире составляет 52,3 %; данное соотношение еще больше в странах Азии (Китай, Индонезия) и Африки (Нигерия, Гамбия), где наблюдается высокая серопозитивность населения по HBsAg [6]. Традиционно эпидемиологию вирусного гепатита В принято описывать по трем категориям эндемичности – высокой, средней и низкой, и согласно пропорции населения, серопозитивного по HBsAg. К регионам с высокой эндемичностью относят страны, в которых не менее 8 % населения серопозитивны по HBsAg (Бразилия, Перу, Тайвань, Южный Китай, Юго-Восточная Азия); в странах со средней эндемичностью данный показатель составляет от 2 до 7 % (Южная Европа, Ближний Восток, Индия, Россия, Средняя Азия); менее 2 % серопозитивных лиц проживает в странах с низкой эндемичностью (большинство стран Южной, Центральной и Северной Америки) [7–9].

Факторы риска формирования ГЦК суммированы в табл. 1, представленной Llovet J.M., Burroughs A. и Bruix J. [8].

Таблица 1

Факторы риска формирования ГЦК [8]

Фактор	Европа	Северная Америка	Азия и Африка	Япония
Вирус гепатита С	60–70	50–60	20	70
Вирус гепатита В	10–15	20	70	10–20
Алкоголь	20	20	10	10
Другие	10	10	0	0

В докладе «Гепатоцеллюлярная карцинома: опыт Российского онкологического научного центра» продемонстрирована связь заболеваемости вирусными гепатитами и циррозом печени с возникновением ГЦК [10] (рис. 1).

На рис. 2 показаны результаты клинических наблюдений из [11], отражающие общее количество регистрируемых случаев ГЦК среди больных циррозом печени за период наблюдения 2002–2008 гг. ММА им. И.М. Сеченова.

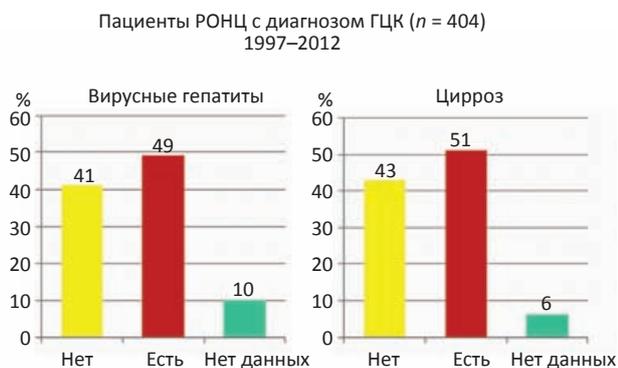


Рис. 1. Результаты клинических наблюдений пациентов с ГЦК [10]

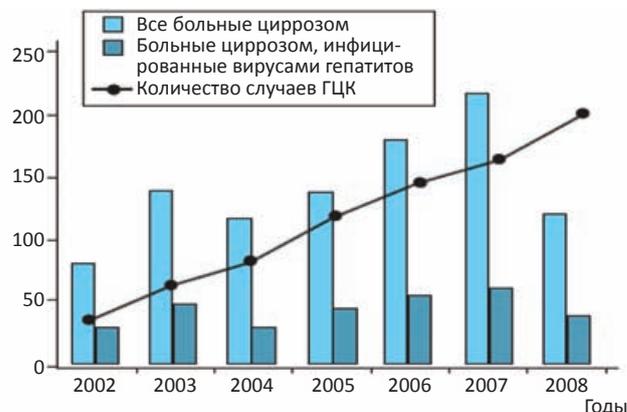
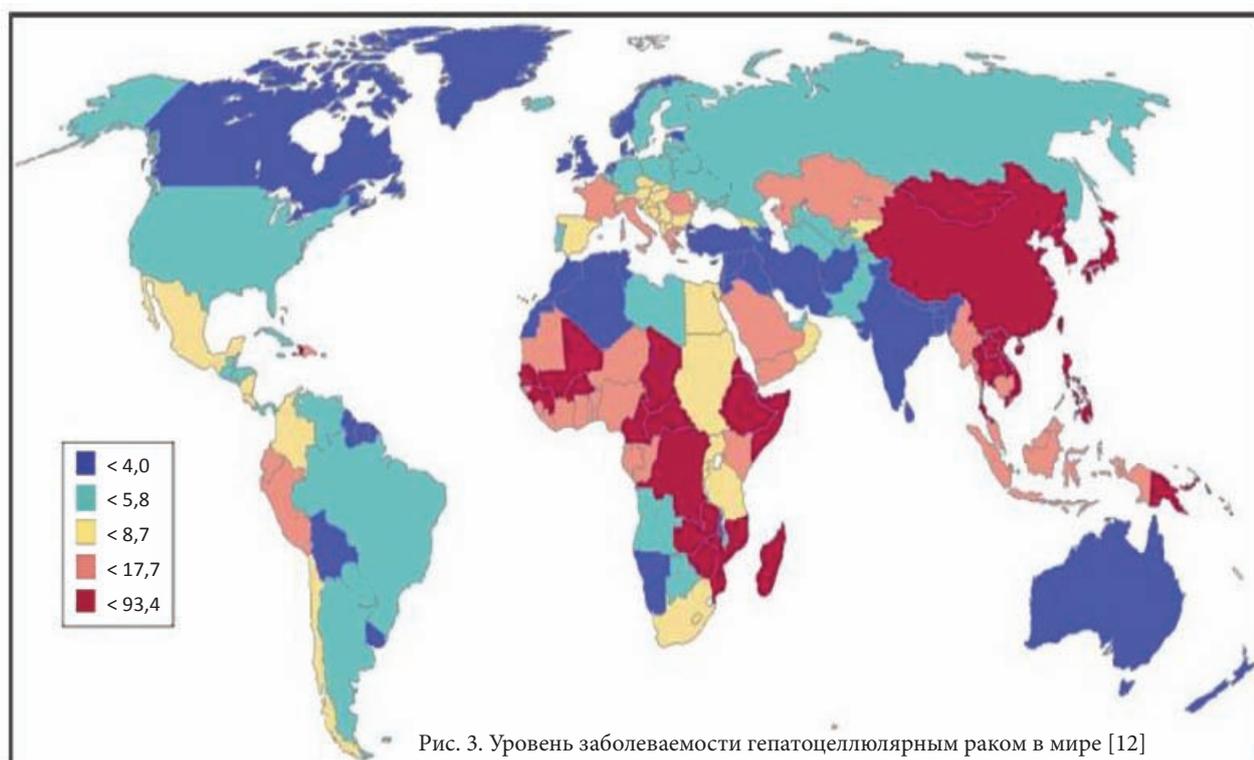


Рис. 2. Взаимосвязь заболевания циррозом печени и вирусными гепатитами с заболеваемостью ГЦК [11]



Уровень заболеваемости ГЦК в мире наглядно показан на рис. 3 [12].

В структуре злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта в России опухоли печени занимают 7-е место (около 6 %). По данным 2003 г., заболеваемость ГЦК в стране составляла 3,73 случая на 100 тыс. населения, показатель смертности от ГЦК – 5,77 случая на 100 тыс. человек [13]. По данным источника [14], абсолютное число впервые установленных диагнозов злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков на территории РФ в 2003–2013 гг. условно стабильно и составляет в среднем 3615 случаев в год, т.е. практически не имеет динамики прироста. Кумулятивный риск развития злокачественных новообразований печени на территории РФ у жителей в возрасте от рождения до 74 лет в 2003–2013 гг. составляет у мужчин в среднем 0,53 %, у женщин – 0,24 %.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ГЦК включена в перечень 130 основных причин заболеваемости и смертности населения, требующих разработки и проведения крупномасштабных программ профилактики и лечения [15].

### Методы диагностики ГЦК и прогноз исхода заболевания

#### Основные методы диагностики ГЦК

Варианты клинического дебюта при ГЦК разнообразны: гепатомегалический, циррозоподобный, кистозный, гепатонекротический, абсцессовидный, иктерообтурационный, замаскированный. Такое разнообразие клинических проявлений создает опре-

деленные трудности в ранней диагностике ГЦК, и, как следствие, приводит к более поздним, чем это необходимо, срокам начала лечения.

Методы скрининга ГЦК включают в себя серологические маркеры и визуализирующие методы исследования. Одним из серологических маркеров является определение уровня альфа-фетопroteина (АФП). Однако исследования показали, что среди больных с впервые выявленным ГЦР повышение уровня АФП отмечается не более чем у 25 % [16]. Во время недавнего крупного исследования в качестве нового биомаркера ГЦК был предложен белок ДКК1 [17], который показал чувствительность 70 % и специфичность 90 %. Измерение уровня ДКК1 могло бы стать дополнением к тесту на определение уровня АФП при диагностике ГЦК и повысить эффективность выявления гепатоцеллюлярной карциномы в случае отрицательного АФП, а также помочь в дифференцировке ГЦК и доброкачественных заболеваний печени.

К сожалению, абсолютно надежных методов ранней диагностики ГЦК в настоящее время не существует. Визуализирующие (УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфия, ОФЭКТ, ПЭТ) и инструментальные методы исследования (целиакография, чрескожная пункционная биопсия, лапароскопия) не позволяют надежно диагностировать очаговые поражения печени диаметром менее 3–5 мм, что могло бы существенно изменить тактику лечения конкретного пациента.

Из методов визуализации для скрининга ГЦК наиболее часто используется ультразвуковое исследование (УЗИ). Согласно данным литературы [18], при помощи УЗИ обнаруживается до 70 % опухолей диаметром около 1 см и до 90 %, если диаметр опухоли пре-

вышает 5 см. Однако специфичность диагноза варьирует в широком диапазоне (48–94 %), поскольку ГЦК не имеет характерных особенностей, выявляемых при УЗИ. Также следует помнить о том, что контрастное ультразвуковое исследование может дать ложноположительные результаты для диагноза ГЦК у пациентов с внутривенной холангиокарциномой.

Более точными визуализирующими методиками являются компьютерная томография (КТ) с болюсным контрастированием и магнитно-резонансная томография (МРТ) как альтернативные или дополнительные инструменты для скрининга, особенно у пациентов со спорной картиной по данным УЗИ [19]. Поскольку результаты УЗИ субъективны и невоспроизводимы, обнаружение всех очаговых новообразований, выявленных с применением данного метода, должно подтверждаться исследованиями с использованием КТ или МРТ. Это позволяет значительно повысить чувствительность и специфичность диагностики ГЦК (до 89 % и 99 % соответственно) [20, 21]. На сегодняшний день, КТ и МРТ с внутривенным контрастным усилением являются стандартом диагностики ГЦР при размерах узлов более 1 см.

#### **Радионуклидные методы диагностики ГЦК**

Важное значение в клинической практике имеет опыт применения радионуклидных визуализирующих методов диагностики ГЦК. Применяемая с 1988 г. сцинтиграфия и ОФЭКТ печени с радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП)  $^{99m}\text{Tc}$ -технефитом, интенсивно поглощаемым ретикулоэндотелиальной системой (РЭС) печени и селезенки, позволяет осуществить качественную визуализацию очаговых образований печени, размеры которых превышают 30–40 мм. В этих случаях чувствительность метода составляет 75–90 % [22]. Метод также сохраняет свою актуальность для динамического наблюдения за функциональным состоянием РЭС печени реципиента и трансплантата в процессе подготовки пациента к проведению трансплантации печени, а также в раннем и отдаленном послеоперационном периодах после осуществления трансплантации [23]. С целью повышения эффективности радионуклидной диагностики были изучены возможности двуиндикаторного метода исследования объемных образований печени с использованием органотропного ( $^{99m}\text{Tc}$ -коллоид) и туморотропного ( $^{67}\text{Ga}$ -цитрат) РФЛП [24]. Для диагностики метастатического поражения скелета при наличии ГЦК в России и за рубежом широко применяют сцинтиграфию скелета в режиме «все тело» (whole body), позволяющую выявить костные метастазы на ранних стадиях. Для этой цели используются фосфатные комплексы, меченные  $^{99m}\text{Tc}$ , такие, как  $^{99m}\text{Tc}$ -технефор и  $^{99m}\text{Tc}$ -пирфотех [25].

К наиболее продвинутым направлениям ядерной медицины в диагностике ГЦК справедливо относят ПЭТ. В настоящее время для диагностики очаговых образований в печени используют ПЭТ с РФЛП  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), благодаря увели-

чению скорости аэробного гликолиза в опухолевой ткани и, соответственно, поглощения большего количества глюкозы опухолевой тканью по сравнению с нормальной. При этом РФЛП  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, введенный пациенту внутривенно, аккумулируется в опухолевых клетках в количестве, позволяющем достоверно выявлять очаги повышенного накопления препарата. В основе дифференцировки опухолевых и неопухолевых процессов лежит количественное определение степени накопления РФЛП.

Однако проведенные исследования показали, что фтордезоксиглюкоза не обладает способностью усиленного накопления в высокодифференцированных опухолях из-за сходного метаболизма в них и в нормальной ткани печени, но усиленно накапливается в низкодифференцированных, рецидивирующих опухолях, а также во внепеченочных метастазах, часто не выявляемых при КТ и УЗИ. Чувствительность ПЭТ при диагностике ГЦК составляет 55–69 % [26]. В частности, очаги ГЦК при ПЭТ определяются в виде зоны повышенного метаболизма ( $\text{SUV} = 4\text{--}8$ ), которая лучше проявляется при отсроченном сканировании [27].

Таким образом, ПЭТ, не являясь основным методом первичной диагностики ГЦК, может и должна быть использована для дифференциальной диагностики между доброкачественной опухолью и метастазом при неясных диагностических данных. А при наличии низкодифференцированной гепатоцеллюлярной карциномы ПЭТ целесообразна в диагностике отдаленных метастазов и в процессе мониторинга лечения [28].

Для оценки кровоснабжения печени при планируемом оперативном вмешательстве и для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей с наиболее часто встречаемой доброкачественной опухолью – гемангиомой остаются актуальными радионуклидные исследования с эритроцитами, мечеными  $^{99m}\text{Tc}$  [29–31].

Поскольку традиционные высокоинформативные методы медицинской визуализации имеют известные ограничения, радионуклидные исследования остаются достаточно важным и, в ряде случаев, незаменимым методом диагностики заболеваний печени.

#### **Методы лечения гепатоцеллюлярной карциномы**

Вопросы выбора концепции в определении лечебной стратегии у пациентов с ГЦР, в зависимости от стадии заболевания и функционального состояния печени, а также перспективы оптимизации стратегий лечения и традиционные методы лечения ГЦК подробно и глубоко освещены в разнообразных публикациях, включая публикацию МАГАТЭ [32], отечественных авторов [33, 34], а также в клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России [35]. В связи с этим авторы статьи ограничились лишь кратким анализом применения методов эмболизации и лучевой терапии в лечении ГЦК, сделав основной акцент на вопросах радиоэмболизации, как одного из наиболее перспек-



Рис. 4. Алгоритм лечения пациентов ГЦК [40]

тивных методов ядерной медицины в проведении противоопухолевого лечения неоперабельным пациентам и расширении возможностей проведения радикальных методов лечения ГЦК.

#### Эмболизация/химиоэмболизация

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) широко используется в качестве основной терапии при неоперабельных стадиях ГЦК. Метод основан на интраартериальной инфузии под рентгеновским контролем цитостатика с последующей эмболизацией питающих опухоль сосудов, что обеспечивает сильный цитостатический и ишемический эффекты.

Интерес к методикам, позволяющим деваскуляризовать опухоль, возник еще в 1970-х годах. Все ранние рандомизированные исследования, посвященные химиоэмболизации в качестве первичного лечения ГЦК [36], не продемонстрировали увеличение выживаемости, хотя и наблюдалось уменьшение размеров опухоли. Все эти исследования включали в основном пациентов с наличием крупных опухолевых очагов и тяжелыми фоновыми заболеваниями печени, симптомы которых, возможно, могли являться маскировкой преимущества лечения.

Существуют свидетельства, полученные при неконтролируемых исследованиях, что очаги ГЦК более мелкого размера имеют лучший терапевтический ответ на химиоэмболизацию, и это было подтверждено в работе по повторной процедуре химиоэмболизации с использованием липидола и доксорубина, по сравнению с использованием процедуры внутриартериальной эмболизации без химиотерапии, у пациентов с наличием мелких опухолевых очагов и сохранной функцией печени [37]. У 38 пациентов, получавших химиоэмболизацию, выживаемость составила 63 % через два года после вмешательства по сравнению с 50 % ( $n = 34$ ) в группе эмболизации и 27 % ( $n = 35$ ) в группе лиц, не получавших лечение. Это исследование подтвердило положительную роль химиоэмболизации в лечении ГЦК, но его результаты были применимы только к относительно небольшой группе пациентов, т.к. при подготовке исследования были обследованы 903 человека, а включено в него только 107. Однако эти

результаты были подтверждены и в рандомизированных исследованиях [38]. Также можно предположить, что пациенты с хорошим ответом на повторную химиоэмболизацию, вероятнее всего, имеют высокие шансы хорошего ответа и на абляционную терапию и, следовательно, в настоящее время требуются рандомизированные исследования, сравнивающие эти два подхода.

Побочными эффектами химиоэмболизации является известная токсичность химиопрепаратов (доксорубин) в дополнение к осложнениям собственно эмболизации артерии (боль, лихорадка, декомпенсация функций печени и, редко, инфаркт других органов) [39]. Серьезные осложнения возникают у 3–5 % пациентов. В небольшом числе исследовательских работ изучалось комбинирование химиоэмболизации и чрескожного введения этанола. В настоящее время не существует данных, позволяющих поддержать эту комбинацию.

#### Лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия в настоящее время редко применяется при лечении ГЦК. Главные недостатки этого лечения – негативное воздействие на здоровые ткани печени и трудности локализации опухоли, т.е. определения её точного местоположения и очертаний мишени для планирования облучения, что приводит к высокой частоте рецидивов опухоли внутри органа после лечения. Поэтому лучевая терапия, как правило, применяется с паллиативной целью у больных с нерезектабельной опухолью и/или при наличии противопоказаний к другим методам локального воздействия (рис. 4). При этом суммарная очаговая доза (СОД) зависит от объема участка облучения печени (табл. 2) [40].

Таблица 2

#### Подведенная СОД в зависимости от объема облучения [40]

Объем печени, %	Доза облучения, Гр
100	30–33
70	42
50	52
30	70

Плохая переносимость облучения тканью печени, не пораженной раком, объясняется также циррозом, на фоне которого чаще всего возникает ГЦК.

При размерах опухолевых узлов до 6 см и их числом не более 3 возможно проведение стереотаксического облучения при наличии необходимого радиотерапевтического оборудования. При нерезектабельной форме ГЦК вместе с химиоэмболизацией и без нее может применяться дистанционное фотонное облучение. Эффект достигается у 40–70 % больных. Трехмерная конформная терапия нерезектабельной ГЦК позволяет уменьшить дозу облучения нормальной ткани органа. Больные в состоянии перенести курсовую дозу до 70 Гр, и медиана их выживаемости составляет 16 мес [41].

Интересные наблюдения были сделаны при применении протонного пучка для облучения нерезектабельного рака печени. Эффект был таким же, как и при конформном облучении, но было замечено, что непораженная печень гипертрофируется в такой же степени, как и после хирургической операции. В работе [42] проанализированы возможности применения и ожидаемые результаты протонной терапии ГЦК на разных стадиях развития заболевания и при наличии сопутствующих заболеваний. Было показано, что для первой стадии ГЦК протонная терапия по своей эффективности сопоставима со стандартными схемами лечения, в то время как для промежуточной и прогрессирующей стадий (В и С) выживаемость при протонной терапии выше, чем в случае применения рутинных схем лечения. Относительно терминальной фазы заболевания авторы весьма осторожно говорят о «хороших результатах в плане эффективности и безопасности».

В целом, вопрос применения дистанционной лучевой терапии для лечения ГЦК остается весьма актуальным. На фоне неудовлетворительных результатов традиционных методов лечения и высокой степени риска возникновения рецидивов заболевания, в настоящее время отмечается активное возрождение интереса к лучевой терапии ГЦК. В последней публикации МАГАТЭ активно рассматривается возможность использования лучевой терапии как основного метода лечения пациентов на ранних стадиях заболевания, в первую очередь протонной и углеродной терапии, применения при нерезектабельной форме ГЦК вместе с химиоэмболизацией и без нее, а также при наличии противопоказаний к другим методам локального воздействия [32].

### **Радиоэмболизация (регионарная внутриартериальная радионуклидная терапия)**

#### *Принцип радиоэмболизации*

Как было отмечено выше, применение дистанционной лучевой терапии для лечения злокачественных новообразований печени сдерживается высокой чувствительностью здоровых тканей к облучению. Одним из альтернативных способов локального лучевого воздействия на опухоль является трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ). Метод представляет со-

бой терапию радионуклидами, носителями которых обеспечивается эмболизация мелких опухолевых сосудов и удержание радиоактивного агента в непосредственной близости к опухолевой ткани. В роли носителей радионуклидов в настоящее время применяются микросферы, выполненные из стекла или полимеров, или масляное рентгеноконтрастное вещество липиодол. Носители с изотопами избирательно доставляются к опухоли путём введения через катетер в печёночную артерию под рентгеновским контролем, то есть таким же способом, как это происходит при химиоэмболизации.

Радиоэмболизация является малотоксичной, относительно легко переносимой процедурой, позволяющей контролировать патологические процессы. Все доказательства в поддержку использования процедуры радиоэмболизации в лечении ГЦК опираются на положительные практические данные [43].

Трансартериальная радиоэмболизация существенно отличается от трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ). Для ТАХЭ характерна окклюзия артерий среднего и большого размеров с введением частиц (для доставки лекарственного средства) в 3–10 раз больше, чем те, что используются в радиоэмболизации, в результате чего достигается эффект опухолевой ишемии и, как следствие, протихоопухолевое действие [44]. В отличие от этого, ТАРЭ является формой брахитерапии, при которой источник излучения вводится в мелкую печеночную артерию, непосредственно подходящую к опухолевому очагу. Однако следует помнить, что и полезные, и отрицательные эффекты ТАРЭ исходят от воздействия излучения, что автоматически уменьшает широту его терапевтического применения с точки зрения фармакологии и подчеркивает необходимость строгого контроля такой процедуры подготовленными специалистами.

#### *Показания и противопоказания к проведению процедуры ТАРЭ*

Проведение процедуры радиоэмболизации показано для лечения пациентов с единичными сегментарными образованиями в долевой ветви воротной вены, при отсутствии терапевтического эффекта после процедуры ТАХЭ, а также для пациентов, подходящих по критериям заболевания для проведения резекции, абляции или трансплантации, но для которых радикальный подход к лечению болезни исключен. При этом наличие тромбоза или опухолевой инвазии воротной вены не являются противопоказанием к ТАРЭ. И, наконец, радиоэмболизация может использоваться в лечении пациентов с прогрессирующей стадией ГЦК в сочетании с применением сорафениба [45].

Однако стоит отметить, что к проведению процедуры есть ряд противопоказаний, основными из которых являются неуправляемые нарушения свертываемости крови, билиарная обструкция, наличие у пациента печеночной энцефалопатии и отсутствие анатомической возможности селективного введения радиоизотопного препарата. Перед проведением процедуры ТАРЭ паци-

енту проводится скинтиграфическое исследование для оценки адекватности, равномерности перфузии и для определения величины печеночно-легочного сброса. В том случае, если сброс составляет более 20 % от величины активности введенного РФЛП, проведение процедуры ТАЭ противопоказано из-за риска развития лучевого пульмонита [46].

#### *Радиофармацевтические лекарственные препараты для ТАЭ*

Коммерческим радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП), используемым для процедуры ТАЭ при лечении ГЦК, являются микросферы с  $^{90}\text{Y}$ . Литературные данные результатов многочисленных исследований свидетельствуют о том, что радиоэмболизация с использованием внутриартериального введения микросфер с  $^{90}\text{Y}$  приводит к обширному некрозу опухоли с приемлемыми показателями безопасности лечения. Однако отсутствуют исследования, показывающие влияние метода на выживаемость, и пока что нет единого мнения по поводу использования этого метода как основного метода лечения.

При проведении процедуры радиоэмболизации микросферами  $^{90}\text{Y}$  в период, предшествующий трансплантации печени, достигается объективное сдерживание прогрессирования заболевания. Таким образом, пациенту предоставляется больше времени для ожидания донорского органа. Также пациентам, не отвечающим обычным критериям для проведения трансплантации печени, может быть рекомендовано проведение процедуры радиоэмболизации с целью достижения соответствия этим критериям.

Считается, что радиоэмболизация с использованием стеклянных (TheraSphere) или полимерных (SIR-Spheres) микросфер, маркированных  $^{90}\text{Y}$ , достаточно безопасна и эффективна для пациентов с нерезектабельной ГЦК. Однако в дальнейшем могут наблюдаться серьезные осложнения, такие как, внепеченочное накопление микросфер, меченных  $^{90}\text{Y}$ , с прочным фиксированием в нецелевых тканях и развитием серьезных радиационных повреждений. Выход радионуклида из носителя может приводить к миелосупрессии, артериовенозное шунтирование – вызвать эмболизацию и развитие радиационных фиброзов в легких, а в случае пассажа микросфер в гастроудоденальные сосуды могут возникать желудочно-кишечные осложнения [47].

Следует отметить, что в отечественной клинической практике микросферы на основе  $^{90}\text{Y}$  зарубежного изготовления практически недоступны из-за их высокой стоимости, а отечественные пока отсутствуют.

Определенные ожидания в лечении ГЦК связывают с микросферами альбумина человека, меченными  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  или  $^{188}\text{Re}$ . Предполагается, что они могут стать удобным носителем для радионуклидов, используемых в ядерной медицине в качестве РФЛП при радионуклидной терапии ГЦК и метастазов в печени [48]. Благодаря своим размерам частицы микросфер альбумина улавливаются и задерживаются в капиллярной сети опухоли. Однако есть определенные сомнения в

эффективности такого рода РФЛП в терапевтической практике, в отличие от диагностической, которые вызваны данными о степени стабильности микросфер альбумина, меченных  $^{188}\text{Re}$  [49]. Результаты исследования фармакокинетики микросфер альбумина, меченных  $^{188}\text{Re}$ , в организме интактных мышей показали, что в течение 72 ч после внутривенного введения количество  $^{188}\text{Re}$ -МСА в микрососудистом русле уменьшается приблизительно в 2 раза. Утечка указанных радионуклидов в ионной форме не представляет серьезной опасности для пациента. В то же время, это создает определенные трудности в планировании активности РФЛП, необходимой для создания надежного терапевтического эффекта.

В качестве альтернативы ТАЭ с использованием вышеописанных РФЛП может быть рассмотрена процедура радиоэмболизации с использованием липиодола, меченного радионуклидом, например  $^{131}\text{I}$ . Липиодол представляет собой смесь моно- ди- и трийодированных этиловых эфиров линолевой, олеиновой и стеариновой кислот; обычно он содержит до 38 % йода. Еще в 1979 г. K. Nakakuma et al. [50] обнаружили селективную задержку йодированного масла в очагах ГЦК после введения в печеночную артерию. Установлено, что липиодол задерживается в опухолевом очаге на срок от нескольких недель до более полугода, тогда как выведение его из нормальной паренхимы происходит в течение 7 сут [51]. Сочетание липиодола с химиотерапевтическими препаратами, такими как доксорубин или цисплатин, позволяет проводить лечение пациентов с ГЦК путем ТАЭ.

Введение в липиодол радиоактивного  $^{131}\text{I}$  путем реакции изотопного обмена позволило получить РФЛП для внутриартериальной радионуклидной терапии ГЦК. В ходе мультицентрового исследования [52] пациенты с ГЦК получали лечение методом внутриартериального введения 1,5–2,5 ГБк  $^{131}\text{I}$ -липидола. Эффект лечения оценивался по размерам опухоли на КТ-изображениях, уровню сывороточного АФП и продолжительности жизни. Средняя поглощенная доза в опухоли составила 62,4 Гр, в нормальной ткани печени – 5,5 Гр, в легких 2,9 Гр. Полной ремиссии получено не было, у 26 пациентов (52 %) было отмечено уменьшение размеров опухоли, у 16 (32 %) – более чем на 50 %. Уровень АФП уменьшился у 16 пациентов (32 %), более чем на 50 % – у 14 (28 %). У 8 из 11 пациентов наблюдалось облегчение болей. Выживаемость пациентов через 6, 12 и 24 мес составила соответственно 60, 31 и 23 %. На основании исследований биораспределения  $^{131}\text{I}$ -липидола после внутриартериального введения пациентам, дозы облучения на 1 мКи введенного РФЛП (37 МБк) были оценены в 31 сГр для нормальной печени, 22 сГр для легких и 239 сГр для опухоли с наибольшим диаметром 4 см [53].

Результаты первой [54] и второй [55] фаз мультицентровых клинических исследований не продемонстрировали каких-либо конкретных токсических эффектов после применения  $^{131}\text{I}$ -липидола. Главным ограничивающим фактором, требующим довольно

длительной изоляции пациента, является обеспечение радиационной защиты. Введение 2,2 ГБк РФЛП позволяет получить компромисс между достижением желаемой эффективности при одновременном сокращении сроков пребывания в стационаре до 1 нед. Серьезные побочные эффекты отмечались очень редко, однако нежелательные эффекты наблюдались довольно часто и состояли из умеренной и преходящей лихорадки (29 %), умеренного и преходящего нарушения биологических показателей печени (20 %) и печеночной боли при инъекции (12,5 %).

В последние годы для лечения опухолей печени предложено использовать липиодол, меченный  $^{188}\text{Re}$ . Одним из несомненных преимуществ  $^{188}\text{Re}$  является возможность его получения из радионуклидного генератора  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ . Разработка коммерческих генераторов  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  позволяет получать в лабораторных условиях высокие активности  $^{188}\text{Re}$ . Этот радионуклид является бета-гамма-излучателем ( $E_{\beta\text{max}} = 2,1$  МэВ,  $E_{\gamma} = 155$  кэВ,  $T_{1/2} = 17$  ч). Максимальный пробег бета-частиц в тканях – 11 мм, при средней глубине проникновения 3,8 мм. Наличие у радиоизотопа слабой гамма-линии позволяет визуализировать распределение  $^{188}\text{Re}$ -липидола в организме пациента методом ОФЭКТ. В работах, посвященных клиническим испытаниям  $^{188}\text{Re}$ -липидола [56, 57], отмечено, что он хорошо переносится пациентами и достаточно эффективен. По сравнению с  $^{131}\text{I}$ -липидолом РФЛП, меченный  $^{188}\text{Re}$ , производит меньшее цитотоксическое воздействие на клетки периферической крови [58].

В настоящее время на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ и МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИРЦ радиологии Минздрава РФ планируется выполнение 1-й фазы открытого, несравнительного, мультицентрового клинического исследования эффективности и безопасности РФЛП  $^{188}\text{Re}$ -SSS/липидол для внутриартериальной радионуклидной терапии ГЦК.

#### *Дозиметрия при процедуре радиоэмболизации*

Необходимо отметить, что для радиоэмболизации вводимая активность РФЛП не прямо пропорциональна доставляемой к опухоли поглощенной дозе, так как индивидуальная гемодинамика варьирует в разных частях печени и очагах ГЦК в силу неоднородности плотности васкуляризации, что подчеркивает необходимость учитывать «геометрию» сосудов и органа [59]. Таким образом, в отличие от других форм брахитерапии, теоретически предсказать точную дозиметрическую картину при проведении радиоэмболизации по ряду описанных причин нельзя, поэтому дозиметрическое планирование необходимо проводить с помощью другого диагностического препарата, которым являются  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -меченные макроагрегаты альбумина ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО), предполагающие имитацию аналогичного биораспределения.

Многие авторы сходятся во мнении об условности такого подхода к дозиметрическому планированию, так как достаточно стабильное поведение микросфер

*in vitro*, зачастую, не похоже на поведение белковых соединений *in vivo*. Такие разногласия привели к публикации сильно различающихся между собой данных о дозиметрическом планировании радиоэмболизации. Существует мнение, что для получения терапевтического эффекта необходима доза в 120 Гр [60], однако другие авторы указывают на целесообразность использования более низких доз – около 40 Гр [61]. Несмотря на такого рода неопределенности, планирование ТАРЭ при помощи исследования с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО позволяет добиться положительного эффекта в лечении более 90 % пациентов [62].

#### *Переносимость и безопасность процедуры ТАРЭ*

Побочные эффекты после процедуры ТАРЭ возникают не всегда, однако могут отмечаться: повышенная утомляемость (54–61 %), боли в животе (23–56 %), тошнота и рвота (20–32 %) и субфебрильная температура (3–12 %), которые обычно длятся несколько часов [63]. Радиоэмболизация относительно безопасна для пациентов с портальным тромбозом вен, у которых проведение процедуры химиоэмболизации может привести к осложнениям, связанным с абсцессом печени или декомпенсацией цирроза печени [64].

Однако проведение ТАРЭ может приводить к соответствующим токсическим эффектам вследствие накопления РФЛП в нецелевых органах, в том числе к холециститу, желудочно-кишечным изъязвлениям, пневмонии, и, главное, к патологии функций печени (нарушение синтеза трансаминаз, щелочной фосфатазы, гепатит, цирроз печени) [65]. Также наличие цирроза печени может оказывать отрицательное влияние на терапевтический эффект от радиоэмболизации. Нормальное распределение микросфер может радикально отличаться от распределения при сосудистых изменениях (артериально-портальные и артериально-венозные шунты) в патологической ткани печени, что приводит в переоблучению нормальных тканей и снижению эффективности применения. У пациентов с резекцией печени отмечается более плохая переносимость ТАРЭ, связанная с недостаточным резервом печеночной ткани [66]. Тем не менее, даже при более низкой вводимой активности препарата таким пациентам все же удавалось достичь положительного терапевтического эффекта.

Таким образом, анализируя литературные данные, можно признать, что развитие метода ТАРЭ является важным и перспективным направлением в расширении возможностей проведения радикальных методов лечения ГЦК, таких как резекция и трансплантация печени, а также в проведении противоопухолевого лечения неоперабельным пациентам.

#### **Выводы**

В представленном обзоре публикаций вместе с кратким анализом заболеваемости, факторов риска возникновения, методов диагностики и основных подходов в лечении, позволяющих оказать эффективную помощь пациентам, страдающим ГЦК, обозначены

современные проблемы и перспективы применения методов ядерной медицины в диагностике и лечении данного заболевания.

Резюмируя мнение ведущих специалистов в области онкологии и ядерной медицины, можно отметить следующее:

1. Важное значение в клинической практике имеет опыт применения радионуклидных визуализирующих методов диагностики, включая позитронную эмиссионную томографию, которые, не являясь основным методом первичной диагностики ГЦК, подтвердили свою актуальность в процессе мониторинга лечения, в дифференциальной диагностике и в диагностике отдаленных метастазов.

2. Активное развитие лучевой терапии в последнее десятилетие, а также перспективные ранние результаты лечения ГЦК методом лучевой терапии, предполагают, что лучевая терапия может рассматриваться как один из основных методов лечения ГЦК, наряду с другими традиционными методами.

3. Дальнейшее изучение и развитие метода транс-артериальной радиоэмболизации в качестве локо-регионарной терапии, является перспективным направлением в расширении возможностей проведения радикальных методов лечения ГЦК, таких как резекция и трансплантация печени, а также в проведении противоопухолевого лечения неоперабельных пациентов.

В свете вышесказанного, дальнейшее изучение радионуклидных методов диагностики и терапии ГЦК, совместно с поиском и изучением новых РФЛП для диагностики ГЦК и проведения регионарной внутриартериальной радиотерапии, является одним из перспективных направлений в современных подходах к диагностике и лечению ГЦК и требует активного дальнейшего развития.

**Для цитирования:** Бушманов А.Ю., Клементьева О.Е., Лабушкина А.А., Тултаев А.В., Корсунский В.Н., Кузнецова О.В. Актуальные проблемы и перспективы применения методов ядерной медицины в диагностике и лечении гепатоцеллюлярной карциномы: аналитический обзор // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 58–68.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-58-68

Review

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 5. P. 58–68

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-58-68

## Actual Problems and Perspectives of the Application of Nuclear Medicine Techniques in the Diagnostic and Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Analytical Review

**A.Y. Bushmanov, O.E. Klementyeva, A.A. Labushkina, A.V. Tultaev, V.N. Korsunskiy, O.V. Kuznetsova**

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: lanar19@mail.ru

A.Y. Bushmanov – First Deputy Director, Dr. Sci. Med., Prof.; O.E. Klementyeva – Head of Lab., PhD Biol.;

A.A. Labushkina – Research Worker, PhD Med.; A.V. Tultaev – Senior Researcher, PhD Tech.;

V.N. Korsunskiy – Leading Researcher, Dr. Sci. Med., Prof.; O.V. Kuznetsova – Vice-Rector, PhD Biol.

### Abstract

In the presented review of publications, together with a brief analysis of the incidence, risk factors for the occurrence and methods of diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC), current problems and prospects for the application of nuclear medicine methods in the diagnosis and treatment of this disease are indicated. Hepatocellular carcinoma is one of the most common malignant tumors of the liver and is characterized by a rapidly progressing course with an unfavorable life expectancy. A variety of clinical manifestations of the disease creates certain difficulties in the early diagnosis of HCC. Although HCC screening is most commonly used to determine the level of alpha-fetoprotein (AFP), ultrasound (US), bolus CT and MRI, experience in the use of radionuclide imaging diagnostics, including positron emission tomography, is important in clinical practice (PET), which, not being the main method of primary diagnosis of HCC, however, confirmed their relevance in the differential diagnosis between a benign tumor and metastasis with unclear diagnostic data, as well as in the process of monitoring treatment and in the diagnosis of distant metastases. Conceptual issues in determining the treatment strategy of patients with HCC, depending on the staging of the disease, the prospects for optimizing treatment strategies and traditional methods of treating HCC in detail and in depth are covered in various publications, including publications of domestic authors. Based on this, the authors of the article limited themselves to a brief analysis of the use of embolization and radiation therapy methods for treating HCC, the active development of which in the last decade, as well as promising early results of treatment, suggest that radiation therapy can be considered as the main treatment method for HCC traditional methods.

Further study and development of radionuclide methods for the diagnosis and therapy of HCC, as well as the search and study of new radiopharmaceuticals for diagnosis and regional intraarterial radiotherapy is one of the promising directions in modern approaches to the diagnosis and treatment of HCC.

**Key words:** *hepatocellular carcinoma, nuclear medicine, radioembolization, chemoembolization, lipiodol, sorafenib, intraarterial radionuclide therapy*

Article received: 22.12.2016. Accepted for publication: 10.02.2019

### REFERENCES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA. Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
2. Sorinson SN. Viral hepatitis – St. Petersburg: Teza. 1998, 331 p. (in Russian).
3. Patyutko Yu. I. Epidemiology, molecular biology and prevention of liver cancer. In: *Surgical treatment of malignant liver tumors – Moscow: Practical medicine.* 2005, 312 p. (in Russian).
4. World Health Organization, Office of Health Communications and Public Relations. Cancer. In: *WHO fact sheet, no 297.* – Geneva: World Health Organization. 2006:4

5. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterol.* 2004;127(5, Suppl 1):5-16.
6. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, et al. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;963:13-20.
7. Kurien T, Thyagarajan SP, Jeyaseelan L, et al. Community prevalence of hepatitis B infection and modes of transmission in Tamil Nadu, India. *Indian J Med Res.* 2005;121(5):670-5.
8. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362:1907-17.
9. Lupberger J, Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(1):74-81.
10. Breder VV, Bisovskaya YV. Hepatocellular carcinoma: the experience of the Russian Cancer Center. 4th International Scientific and Practical Conference «White Nights of Hepatology 2012». 2012. (in Russian).
11. Ivashkin VT, Morozova MA, Maevskaya MV, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology.* 2009;1:4-15. (in Russian).
12. Patutko YI, et al. Principles of early diagnosis and screening of HCC. The 2nd International Scientific and Practical Conference «White Nights of Hepatology 2010». 2010. (in Russian).
13. Ivashkin VT, Pavlov ChS. Liver tumors, precancerous diseases and conditions. Hepatocellular carcinoma. Rational pharmacotherapy of diseases of the digestive system. – Moscow: Litterra. 2003. P. 459-64. (in Russian).
14. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality) Ed. A.D. Caprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrov. Moscow. 2015, 250 p. (in Russian).
15. Maev IV, Dicheva DT, Zhilyaev EV, et al. Difficulties in diagnosing hepatocellular carcinoma. *Consilium Med.* 2010;8:63-6. (in Russian).
16. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate A.M, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatology.* 2001. 34:570-5.
17. Shen Q, Fan J, Yang XR, et al. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2012;13:817-26.
18. Colli AL. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma; a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):513-23.
19. Miller WJ, Federle MP, Campbell WL. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: comparison of CT and sonography in 36 liver transplantation patients. *Am J Roentgenol.* 1991;157:303-6.
20. Lim JH, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: value of fading delayed phase to dual-phase helical CT. *Am J Roentgenol.* 2002;179(1):67-73.
21. Burrell M, et al. MRI angiography in superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology.* 2003;38(4):1034-42.
22. Radionuclide Diagnostics for Practical Doctors. Ed. YuB. Lishmanov, V.I. Chernov. Tomsk: STT. 2004. (in Russian).
23. Khubutia MSh, Kudryashova NE, Sinyakova OG, et al. The use of radioisotope techniques of research in the preparation of patients for liver transplantation and in the postoperative period. *Transplantation.* 2010;1:5-11. (in Russian).
24. Jalmukashev UK, Tazhedinov IT. Quantitative evaluation of the results of two-indicator radionuclide studies in focal lesions of the liver. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2000;45(6):27-32. (in Russian).
25. Smolyarchuk MYa, Davydov GA, Efimov ON. Radionuclide studies in the study of kidney function and diagnosis of metastatic skeletal lesions in oncurologic patients. – In the collection. “Materials of the 2<sup>nd</sup> All-Russian National Congress on Radiation Diagnostics and Therapy”, Moscow. 2008:268-9. (in Russian).
26. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, et al. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg.* 1998;133:510-6.
27. Trufanov GE. Radiation diagnosis of liver diseases (MRI, CT, ultrasound, SPECT and PET). Moscow: GEOTAR-Media. 2008. 263 p. (in Russian).
28. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. PET scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2000;32:792-7.
29. Saiton S, Koida I, Ikeda K, et al. Diagnosis and follow-up of small hepatocellular carcinoma with selective intraarterial digital subtraction angiography. *Hepatology.* 1993;17:1003-7.
30. Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, et al. The diagnosis of small hepatocellular carcinomas: efficacy of various imaging procedures in 100 patients. *Amer J Roentgenol.* 1990;155:49-54.
31. Tamm EP, Rabushka LS, Fishman EK, et al. Intrahepatic extramedullary hematopoiesis mimicking hemangioma on Tc-99m red blood cell SPECT examination. *Clin Imag.* 1995;19:88-91.
32. Trends and practices in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. STI/PUB/1446. IAEA. 2010.
33. Breder VV, Patyutko YuI, Peregudova MV, Kosyrev VYu, Kudashkin NE, Romanova KA, Laktionov KK. Comparative analysis of modern hepatocellular cancer staging systems – TNM / AJCC, CUPI, CLIP and BCLC in Russian oncology. *Malignant Tumors.* 2016;2:28-36. (in Russian).
34. Breder VV, Laktionov KP. Hepatocellular carcinoma of the intermediate stage. BCLC B – official recommendations, as a basic treatment strategy and benchmark in assessing the effectiveness of new approaches. *Malignant Tumors.* 2016;4 (Special issue 1):29-35. (in Russian).
35. Bazin IS, Breder VV, Virshke ER, Gorbunova VA, Dolgushin BI, Kosyrev VYu, et al. Clinical recommendations for diagnosis and treatment of patients with liver cancer and extrahepatic bile ducts. All-Russian Union of Public Associations Association of Russian Oncologists, Moscow. 2014. (in Russian).
36. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol.* 1998;29:129-34.
37. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Aterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1734-9.
38. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35:1164-71.
39. Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intrarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodised oil. *Gastroenterology.* 1989, 97:965-71.
40. Ben-Josef E, Normolle D, Pan C, et al. Phase II trial of high dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol.* 2005;23:8739-47.
41. Park W, Lim do H, Paik S.W, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:1143-50.
42. Dionisi F, Amichetti M. Proton Therapy Results in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma According to the Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System. *Int J Med Phys, Clin Eng Radiat Oncol.* 2015;4:96-103.
43. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterol.* 2010;138:52-64.
44. Sangro B, D'Avola D, Inarrairaegui M, Prieto J. Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:1057-73.
45. Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R, Kennedy A. General selection criteria of patients for radioembolization of liver tu-

- mors: an International Working Group report. *Am J Clin Oncol*. 2011;34:337-41.
46. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, et al. Radioembolization with <sup>90</sup>Y microspheres: Angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(4):571-92.
47. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with <sup>90</sup>Yttrium microspheres: A state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: Part 1: Technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:1251.
48. Drozdovskiy BYa, Petriev VM, Raziev PA, Goncharova AYa. Intraarterial selective therapy with cytostatic drugs and radiopharmaceuticals in malignant neoplasms (review). *Oncology Issues*. 1992;38(7):771-7. (in Russian).
49. Petriev VM, Smoryzanova OA, Skvortsov VG, et al. Pharmacokinetic characteristics of the radiopharmaceutical <sup>188</sup>Re-albumin microspheres after intravenous administration to laboratory animals. *Chem Pharm J*. 2013;47(11):3-6.
50. Nakakuma K, Tashiro S, Uemura K, et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated hepatic artery for hepatic cancer. *Nichidoku Iho*. 1979;24:675-82.
51. Ohishi H, Uchida H, Yoshimura H, et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Use of anticancer agents. *Radiology*. 1985;154:25-9.
52. Le Jeune JJ, Bourguet P, Victor G, et al. <sup>131</sup>I-lipiodol in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of a multicenter phase II study of fifty patients. *Eur J Nucl Med*. 1990;16:143.
53. Raoul JL, Bourguet P, Bretagne JF, et al. Hepatic artery injection of <sup>131</sup>I-labeled lipiodol. Part I. Biodistribution study results in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastases. *Radiology*. 1988. 168(2):541-5.
54. Nakajo M, Kobayashi H, Shimabukuro K, et al. Biodistribution and in vivo kinetics of iodine-131 lipiodol infused via the hepatic artery of patients with hepatic cancer. *J Nucl Med*. 1988;29(6):1066-77.
55. Raoul JL, Bretagne JF, Caucanas JP, et al. Internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Results of a French multicenter phase II trial of transarterial injection of iodine 131-labeled lipiodol. *Cancer*. 1992;69:346-52.
56. Lambert B, Bacher K, Gemmel F, et al. <sup>188</sup>Re-lipiodol for locoregional treatment of hepatocellular carcinoma: a phase I study. *Eur J Nucl Med*. 2003;30(suppl. 2):219.
57. Bernal P, Osorio M, Gutierrez C, et al. Treatment of Liver Cancer with Rhenium-188 Lipiodol: Colombian Experience. *Eur J Nucl Med*. 2002;29(suppl. 1):180.
58. Ruyck K De, Vral A, Lambert B, et al. Comparison of the cytotoxic effect of <sup>131</sup>I-lipiodol therapy and <sup>188</sup>Re-lipiodol therapy in hepatocellular cancer patients. *Eur J Nucl Med*. 2003;30(suppl. 2):343.
59. Kennedy AS, Kleinstreuer C, Basciano CA, Dezarn WA. Computer modeling of yttrium-90 microsphere transport in the hepatic arterial tree to improve clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:631-7.
60. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee RC, Leung TW, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with Yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:643-9.
61. Gulec SA, Mesoloras G, Dezarn WA, McNeillie P, Kennedy AS. Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: the tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio. *J Transl Med*. 2007;5:15.
62. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Muller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology*. 2010;52:1741-9.
63. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after <sup>90</sup>Y resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across BCLC stages: a European evaluation. *Hepatology*. 2011;54:868-78.
64. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2002;94:1747-52.
65. Leung TW, Lau WY, Ho SK, Ward SC, Chow JH, Chan MS, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial <sup>90</sup>Y-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33:919-24.
66. Furuse J, Ishii H, Nagase M, Kawashima M, Ogino T, Yoshino M. Adverse hepatic events caused by radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1512-8.

**For citation:** Bushmanov AY, Klementyeva OE, Labushkina AA, Tultaev AV, Korsunskiy VN, Kuznetsova OV. Actual Problems and Perspectives of the Application of Nuclear Medicine Techniques in the Diagnostic and Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Analytical Review. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(5):58-68. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-58-68

**П.А. Калининченко, Д.В. Пономарева**

## **ЭТИКО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕЖДУНАРОДНОЙ И РОССИЙСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Московский государственный юридический университет имени О.Е. Кутафина, Москва. E-mail: paulkalinichenko@mail.ru

П.А. Калининченко – профессор кафедры, д.ю.н., проф.; Д.В. Пономарева – преподаватель кафедры, к.ю.н.

### **Реферат**

Несмотря на усилия ООН, на универсальном уровне отсутствуют юридически обязательные инструменты, посвященные непосредственно биомедицине и геномным исследованиям. При этом существующий опыт в области защиты от радиационного облучения может быть весьма полезен в этой сфере.

Активное развитие биомедицины и геномных исследований привело к конфликтам между этикой и правом, что стало предметом рассмотрения в высших судах, в том числе на уровне наднациональных структур, в частности, Совета Европы и Европейского суда по правам человека. Тем не менее, следует отметить то, что несмотря на все недостатки законодательства, Россия выстраивает свой подход в рамках существующей системы международных стандартов, которые учитывают национальную специфику регулирования в соответствующей сфере.

**Ключевые слова:** *геномные исследования, ДНК, Совет Европы, Россия, ЕСПЧ, международные стандарты, радиационная безопасность, судебная практика, медицина*

Поступила: 16.07.2019. Принята к публикации: 24.07.2019

На международном уровне основы регулирования этико-правовых аспектов в геномных исследованиях, в том числе и в области радиационной медицины, связывают с универсальными документами в области прав человека, включая Всеобщую декларацию прав человека от 10 декабря 1948 г., два Международных пакта о гражданских и политических правах от 16 декабря 1966 г., Международную конвенцию ООН о ликвидации всех форм расовой дискриминации от 21 декабря 1965 г., Конвенцию ООН о правах ребенка от 20 ноября 1989 г. и др. Эти документы сами по себе не направлены на регулирование геномных исследований или аспектов внедрения их результатов в жизнь. Однако эти акты содержат базовые принципы, создают гарантии и направляют развитие специального регулирования в обозначенной сфере.

Несмотря на усилия ООН и ЮНЕСКО на мировом уровне, все еще отсутствует какой-либо юридически обязательный документ, специально посвященный биомедицине и геномным исследованиям, в том числе и в области последствий воздействия радиации на человека. Стандарты аккумулируются либо через общие принципы защиты прав человека, либо отражаются в рекомендательных нормах. При этом в международной практике уже существуют успешные механизмы обеспечения безопасности в сфере защиты от техногенной деятельности человека. Опыт ООН, МАГАТЭ и Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) может оказаться весьма полезным.

В частности, в рекомендациях МКРЗ представлена концепция уровней беспокойности и подход к определению неблагоприятного биологического эффекта, который может выражаться в неконтролируемых генетических мутациях [1]. Кроме того, существующий опыт в сфере обеспечения радиационной безопасности на международном уровне может быть использован для формулирования международных принципов оценки рисков, возникающих в ходе геномных иссле-

дований, а равно ответственности и компенсации за их негативные последствия.

Конвенция о защите прав человека и достоинства человека в отношении применения биологии и медицины, а именно Конвенция о правах человека и биомедицине, принятая Советом Европы в апреле 1997 г. в Овьедо (далее – Конвенция Овьедо), а также дополнительные протоколы к ней закладывают принципиальную основу для формирования стандартов Совета Европы в сфере геномных исследований, в том числе и после радиационного воздействия. Европейские страны, озаботившиеся этической стороной формирующегося регулирования текущих и будущих геномных исследований разработали этот документ в конце 1990-х гг. на фоне широко декларируемого тогда проекта изучения и расшифровки генома человека [2].

Следует отметить, что в соответствии со ст. 13 Конвенции Овьедо вмешательство, направленное на модификацию генома человека, может быть осуществлено только в профилактических, диагностических или терапевтических целях и только в том случае, если оно не ставит своей целью изменение генома потомков данного человека. Таким образом, следует констатировать, что, с одной стороны, вмешательство в геном человека с целью его модификации допускается Конвенцией Овьедо, но, с другой стороны, оно ограничено целями – профилактическими, диагностическими и терапевтическими.

Бурное развитие биомедицины и геномных исследований не могло не вызывать коллизий между этикой и правом, ставших предметом рассмотрения в высших судебных инстанциях, в том числе, на уровне наднациональных структур. Безусловный интерес в данном случае представляет практика Европейского суда по правам человека (ЕСПЧ) – международного судебного органа, юрисдикция которого распространяется на все государства-члены Совета Европы, ратифицировавшие Европейскую конвенцию о защите прав человека и основных свобод, и затрагивает все аспекты толкования и применения конвенции (в том числе меж-

государственные споры и жалобы физических лиц). Однако в практике ЕСПЧ еще не выработался общий подход к вопросам компенсации для лиц, пострадавших от воздействия, вызванного последствиями генетических исследований, в отличие от практики ЕСПЧ по делам лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие ядерных испытаний [3] или участвовавших в ликвидации аварий на атомных электростанциях [4].

Вопросы этики при проведении геномных исследований, в том числе с применением радиационных технологий, затрагивает Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [5]. В этом законе участие пациентов в исследовании новых, ранее не использовавшихся методов профилактики, диагностики и лечения для подтверждения доказательств их эффективности рассматривается как «медицинская помощь в рамках клинической апробации». Для такого рода экспериментов с участием пациентов требуются

заключения этического комитета и экспертного совета уполномоченного федерального органа исполнительной власти. Комитет по этике определяет, соответствует ли использование методов этическим требованиям и согласовывает протокол клинических испытаний. Экспертный совет дает разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации.

В 2018 г. в Российской Федерации был принят Федеральный закон «О биомедицинских клеточных продуктах» [6], действующий с изменениями 2018 г., который регулирует, в частности, применение клеточных и генетических технологий в лечении местных лучевых поражений.

Статья подготовлена в рамках проектов РФФИ № 18-29-14078 мк, № 18-29-14074 мк.

**Для цитирования:** Калининко П.А., Пономарева Д.В. Этико-правовые аспекты регулирования геномных исследований в международной и российской практике // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 69–70. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-69-70

Discussion

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 5. P. 69–70

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-69-70

## Ethical and Legal Aspects of Regulating Genomic Research in International and Russian Practice

**P.A. Kalinichenko, D.V. Ponomareva**

O.E. Kutafin Moscow State University of Law, Moscow, Russia. E-mail: paulkalinichenko@mail.ru

P.A. Kalinichenko – Professor of Dep., Dr. Sci. Law, Prof.; D.V. Ponomareva – Lecturer, PhD Law

### Abstract

Despite the UN efforts at the universal level, there are no legally binding instruments at this level devoted exclusively to biomedicine and genomic research. However, an experience in the field of protection against radiation exposure could be useful in this regard.

The active development of Biomedicine and genomic research has led to conflicts between ethics and law, which have been the subject of consideration in the higher courts, including at the supranational structures level, in particular, the Council of Europe and the European Court of human rights. Nevertheless, it should be noted that despite all the laws imperfections, Russia is building its approach within the existing system of international standards that allow for the national uniqueness of the regulation in the relevant sphere.

**Key words:** *genomic research, DNA, Council of Europe, Russia, ECHR, international standards, radiation safety, judicial practice, medicine*

Article received: 16.07.2019. Accepted for publication: 24.07.2019

### REFERENCES

1. Savkin MN. Modern radiological protection systems of humans and wildlife. In: Practical recommendations on the assessment of radiation effects on humans and biota. Eds. Linge I., Kryshev I. Moscow: Fund for Environmental Safety of Energy. 2005:17-8. (in Russian).
2. Ethical and legal aspects of the project “Human Genome” (international documents and analytical materials). Moscow. 1998:5. (in Russian).
3. Pavel Burkov v. Russia (dec.), no. 46671/99, ECHR 2001; Aleksandr Sardin v. Russia (dec.), no. 69582/01, ECHR 2004.
4. Kukalo v. Russia (dec.), no. 63995/00, ECHR 2005; Chekushkin v. Russia (dec.), no. 30714/03, ECHR 2007; Butenko and Others v. Russia (dec.), nos. 2109/07, 2112/07, 2113/07, 2116/07, ECHR 2010.
5. Federal Law, 21 November 2011, № 323-FZ “On the Principles of Health Protection of Citizens in the Russian Federation”. Collection of the Legislation of the Russian Federation. 2011:48:6724. (in Russian).
6. Federal Law, 23 June 2016, № 180-FZ “On Biomedical Cellular Products”. Collection of the Legislation of the Russian Federation. 2016:26(1):3849. (in Russian).

**For citation:** Kalinichenko PA, Ponomareva DV. Ethical and Legal Aspects of Regulating Genomic Research in International and Russian Practice. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(5):69-70. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-69-70

**LEGAL ASPECTS OF EVALUATING THE GENETIC CONSEQUENCES OF MEDICAL EXPOSURE****A.S. Samoylov, E.V. Goloborodko, T.A. Astrelina, E.V. Dedova, I.V. Chukovskaya, T.V. Gubaeva**

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: Fmbc.noo@gmail.com

A.S. Samoylov – Director General, Prof. RAS, Dr. Sci. Med.; E.V. Goloborodko – Head of Dep., Scientific Secretary, PhD Med.; T.A. Astrelina – Head of Center for Biomedical Technologies, Dr. Sci. Med., Assoc. Prof.; E.V. Dedova – Deputy Executive Director on Legal Issues; I.V. Chukovskaya – Deputy Head of Legal Department; T.V. Gubaeva – Legal Adviser

**Contents**

Introduction.

Legal aspects of the application of medical technologies related to the use of ionizing radiation sources.

Constitutional aspects of genetic research.

Problems of legal regulation of genetic risks.

Conclusion.

**Key words:** *medical exposure, nuclear medicine, patient safety, genetic consequences, legal aspects*

Article received: 26.08.2019. Accepted for publication: 10.07.2019

**Introduction**

Progress in the field of diagnostic exposure, the use of nuclear and radiation medicine methods in some cases raise questions of the legal order and regulation from the point of view of the possible deterministic and stochastic consequences of exposure to medical exposure. For example, for the treatment of malignant neoplasms, nuclear medicine methods have been successfully applied, including in patients of reproductive age. Of particular importance are the problems of using nuclear medicine methods in healthcare in the light of the federal project “Combating Oncological Diseases” being implemented by the Russian Ministry of Health. In this regard, it becomes urgent to assess the long-term genetic consequences of such treatment methods, including ethical and legal aspects.

In connection with equipping health facilities with modern equipment, a high level of coverage of the population with various types of medical procedures using sources of ionizing radiation is noted. The number of complex X-ray diagnostic studies is increasing annually. At the same time, studies using X-ray equipment make the main contribution to the patient dose.

Currently, 98 % of the total dose from artificial sources, i.e. 20 % of the total radiation dose from all sources in general. Interaction with sources of ionizing radiation can adversely affect the health status of workers and their offspring in the near and distant period. Compared to other categories of exposure, medical exposure is characterized by a number of features that can exacerbate its effect on health, including: a high dose rate; uneven irradiation of the body and its organs and tissues; exposure, as a rule, to a sick and weakened body; frequent exposure to persons with increased radiosensitivity (children and pregnant women), etc. These factors distinguish medical exposure from other types of human exposure and make protection against it a priority.

Article 19 of the Federal Law of November 21, 1995 No. 170-FZ “On the Use of Atomic Energy” enshrines the right of citizens-patients to both decide on the use of ionizing radiation and to provide, at the request of patients, full information about the size of the planned and actually received by them doses for examination and treatment. However, the application of this norm is practically impossible due to the low level of knowledge among the popu-

lation about the standard parameters of exposure and the possible consequences, the lack of accurate data obtained by instrumental methods of research, and the likely influence of widespread radiophobia. Also, the patient does not have the right to refuse the use of ionizing radiation in the case of medical procedures in order to identify diseases that are epidemiologically dangerous, for example, during fluorography.

**Legal aspects of the application of medical technologies related to the use of ionizing radiation sources**

Of course, the legal aspects of the application of medical technologies related to the use of ionizing radiation sources require further research and study. It is necessary to create legal tools that allow the doctor to make an informed choice within the framework of the benefit-risk criteria, including taking into account the possible effect on the offspring. Today, every modern person believes that the state should guarantee him health protection, understanding him as one of the key constitutional rights.

**Constitutional aspects of genetic research**

However, it is worth noting that such a law, despite its importance, importance, appeared in the basic laws of modern countries relatively recently, namely, after the Second World War. Thus, the Constitutional Acts of Great Britain, for example, do not contain a word about the need for the state to take care of the health of its people, as, indeed, the Constitution of the Kingdom of Denmark (1953), adopted already in the post-war period. But still, most modern European constitutions, such as the Constitution of France (1958), Italy (1947), the Federal Republic of Germany (1949), as well as the later fundamental laws of Russia (1993), Belgium (1994), Switzerland (1999), provide for such social law. Human right means the obligation of the state to guarantee the implementation of such a right. But here is how to do this, each state decides in its own way.

You should refer to the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights, adopted on December 16, 1966, which establishes in Article 15 the obligation of the States Parties to the Covenant to respect the freedom absolutely necessary for scientific research.

“Stressing the need for international cooperation for all of humanity to enjoy the benefits of biology and medicine” Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: The Convention on Human Rights and Biomedicine says that prognostic tests for the presence of a genetic disease or a genetic predisposition to a particular disease, including after applying medical exposure, can only be carried out for medical purposes or for medical science and provided with adequate advice of genetics.

The Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights (11.11.1997) provides for the need for states to regulate work with the genome (Section D), and in its article 5 determines that research, treatment or diagnosis, including with the use of medical radiation related to the genome can only be carried out taking into account all the requirements established by national law. For example, the Federal Republic of Germany has adopted the following legislative acts on this issue: “On the Protection of Embryos” (1990), “On Genetic Research with the Participation of People” (or the Law “On Gene Diagnostics” (2009) in another way), “On the Regulation of Genetic Engineering” activities” (1990).

At the same time, the professor, lawyer Francis Sprecher, in his book “Medical research involving children and adolescents according to Swiss, German, European and international law”, criticizes the lack of union law, thus, medical research with subjects in Switzerland is primarily regulated by the law of the cantons, which supplemented by a special law of the Union.

### Problems of legal regulation of genetic risks

In recent years, a diagnosis of a genetic predisposition to the development of diseases during fetal development has been widely carried out. Genetic technologies make it possible to study a large number of genes and gene variations, evaluate the levels and variants of their expression, and reveal the biological foundations of polygenic diseases, in the development of which many genes are involved. At the same time, there is no clear understanding and no mechanisms of legal regulation in the event of a predisposition to genetically determined diseases. There are no clear mechanisms for state regulation of possible risks and damage if a fetus reveals genetic changes associated with exposure to ionizing radiation during medical procedures with its parents.

An equally difficult problem is the legal regulation of the rights of parents with respect to the choice of further medical interventions in case of any abnormalities in the fetus, including artificial termination of pregnancy, or in case of medical overexposure of a pregnant woman.

### Conclusion

Today, the issue of legal regulation of the possible consequences of medical procedures using sources of ionizing radiation, including with regard to offspring, is not properly regulated. Probably, it is necessary to adopt a separate law listing the main provisions that should be

contained in such a legal act. Of course, an appropriate regulatory framework should appear in order to avoid questions and disputes that cannot be resolved without causing harm to one of the disputing parties. Our team of authors sets the task to determine the legal regulation mechanism, the conditions that can help the development and development in the field of nuclear medicine, and the effective implementation of their medical practice.

In this regard, it is necessary to analyze international experience in the issue of the vertical of legislative regulation, the distribution of the law-making burden between the federation (confederation) and its subjects, in order to understand which model is most effective for Russian society. And also on the basis of judicial practice, identify those “sharp corners” of legal regulation that can be smoothed out. At the same time, it is vitally important to understand that any law can have errors that need to be corrected, and the damage from the restriction should be commensurably less than those goals that are planned to be achieved by such a restriction. The law should be built on logic and aim not to comply with formalities, but to protect human goods.

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project No. 18-29-14020).

### REFERENCES

1. Onishchenko GG. Analysis of the results of monitoring the radiation safety of the population from the effects of medical sources of ionizing radiation. *Radiation Hygiene*. 2010;3(4):54-8. (in Russian).
2. Matiyashchuk SV. The rights of a citizen during medical procedures using ionizing radiation. *Citizen and Law*. 2010;2:24-27. (in Russian).
3. Aleksakhin RM. Doses of human and biota in the modern world: state and some current problems. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2009;54(4):25-31. (in Russian).
4. Balonov MI, Golikov VYu, Zvonova IA, Kalnitsky SA, Repin VS, Sarycheva SS, Chipiga LA. Modern levels of medical exposure in Russia. *Radiation Hygiene*. 2015;8(3):67-79. (in Russian).
5. Lipkin SM. Genome time: How genetic technology is changing our world and what it means to us. In: Lipkin SM, Luoma J. *Genome Time*. Moscow: Alpina non-fiction; 2018. 298 p. (in Russian).
6. Kosla M. Proportionality: an encroachment on human rights? Answer to Stavros Tsakirakis. *Comparative Constitutional Review*. 2011;84(5):58-66. (in Russian).
7. Romanovsky GB. Legal regulation of genetic research in Russia and abroad. Available from: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). (in Russian).
8. Report on the study “Problems of bioethics in the light of the judicial practice of the European Court of Human Rights”, Council of Europe // European Court of Human Rights, 2016 (Case-law – Case-Law Analysis – Research Reports). Available from: [www.echr.coe.int](http://www.echr.coe.int).
9. Sprecher F. *Medizinische Forschung mit Kindern und Jugendlichen nach schweizerischem, deutschem, europäischem und internationalem Recht*. Veröffentlichungen des Instituts für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. 338 S.

**For citation:** Samoylov AS, Goloborodko EV, Astrelina TA, Dedova EV, Chukovskaya IV, Gubaeva TV. Legal Aspects of Evaluating the Genetic Consequences of Medical Exposure. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(5):71-2. (English).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-71-72

**А.С. Самойлов, Е.В. Голобородько, Т.А. Астрелина, Е.В. Дедова, И.В. Чуковская, Т.В. Губаева**

## **ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: Fmbc.noo@gmail.com

А.С. Самойлов – ген. директор, д.м.н., проф. РАН; Е.В. Голобородько – зав. отделом, ученый секретарь, к.м.н.; Т.А. Астрелина – руководитель центра биомедицинских технологий, д.м.н., доцент; Е.В. Дедова – зам. исполнительного директора; И.В. Чуковская – зам. начальника юридического отдела; Т.В. Губаева – юристконсульт

### **Содержание**

Введение.

Правовые аспекты применения технологий медицины, связанных с использованием источников ионизирующего излучения.

Конституционные аспекты генетических исследований.

Проблемы правового регулирования генетических рисков.

Заключение.

**Ключевые слова:** медицинское облучение, ядерная медицина, безопасность пациентов, генетические последствия, правовые аспекты

Поступила: 26.08.2019. Принята к публикации: 10.07.2019

### **Введение**

Прогресс в области диагностического облучения, применение методов ядерной медицины и лучевой терапии в ряде случаев ставит вопросы правового порядка и регулирования с точки зрения возможных как детерминированных, так и стохастических последствий воздействия медицинского облучения. Например, для лечения злокачественных новообразований успешно применяются методы ядерной медицины и лучевой терапии, в том числе у пациентов репродуктивного возраста. Особую значимость проблемы использования этих методов в здравоохранении приобретают в свете реализуемого Минздравом России федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». В связи с этим актуальной становится проблема оценки отдаленных генетических последствий этих методов лечения, в том числе и этико-правовых аспектов.

В связи с оснащением учреждений здравоохранения современным оборудованием и расширением клинических показаний к его применению отмечается высокий уровень охвата населения различными видами медицинских процедур с использованием источников ионизирующего излучения. Ежегодно увеличивается количество сложных рентгенодиагностических исследований, в связи с чем основной вклад в дозу облучения пациентов вносят исследования с использованием рентгеновского оборудования, прежде всего компьютерных томографов.

С медицинским облучением в настоящее время связано ~ 98 % общей дозы облучения от искусственных источников, т.е. ~ 20 % суммарной дозы облучения от всех источников радиации в целом. Воздействие ионизирующего излучения способно неблагоприятно воздействовать на состояние здоровья людей в ближайшем и отдаленном периоде. По сравнению с другими категориями облучения медицинское облучение характеризуется рядом особенностей, которые могут усугублять его действие на здоровье, в том числе: высокой мощностью дозы; неравномерностью облучения тела и его органов и тканей; воздействием, как

правило, на больной и ослабленный организм; частым облучением лиц с повышенной радиочувствительностью (детей и беременных женщин) и др. Эти факторы выделяют медицинское облучение среди других видов облучения человека и делают защиту от него приоритетной.

Статья 19 Федерального закона от 21 ноября 1995 г. № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии» закрепляет право граждан-пациентов как на принятие решения о применении ионизирующего излучения, так и на предоставление по требованию пациентов полной информации о величине планируемой и фактически полученной ими дозы при обследовании и лечении. Однако применение этой нормы практически невозможно из-за низкого уровня знаний у населения о нормативных параметрах облучения и о возможных последствиях, отсутствия точных данных, полученных инструментальными методами исследования, вероятным влиянием широко распространенной радиофобии. Также пациент не имеет права отказаться от проведения процедур с использованием ионизирующего излучения в целях выявления заболеваний, опасных в эпидемиологическом отношении, например, от проведения флюорографии.

### **Правовые аспекты применения технологий медицины, связанных с использованием источников ионизирующего излучения**

Безусловно, правовые аспекты применения технологий медицины, связанных с использованием источников ионизирующего излучения, требуют дальнейшего исследования и изучения. Необходимо создать правовой инструментарий, позволяющий врачу сделать обоснованный выбор в рамках критериев польза–риск, в том числе с учетом возможного влияния на потомство. Сегодня каждый современный человек считает, что государство должно гарантировать ему охрану здоровья, понимая его как одно из ключевых конституционных прав.

### **Конституционные аспекты генетических исследований**

Однако стоит отметить, что такое право, несмотря на его значимость и важность, появилось в основных законах современных стран сравнительно недавно, а именно после Второй мировой войны. Так, конституционные акты Великобритании, к примеру, не содержат ни слова о необходимости государства заботиться о здоровье своего народа, как, впрочем, и конституция Датского королевства (1953), принятая уже в послевоенное время. Но все же большинство современных европейских конституций, как то конституция Франции (1958), Италии (1947), ФРГ (1949), а также более поздние основные законы России (1993), Бельгии (1994), Швейцарии (1999), предусматривают такое социальное право. Право человека означает обязанность государства гарантировать реализацию такого права. Но вот как это сделать, каждое государство решает по-своему.

Следует обратиться к Международному пакту об экономических, социальных и культурных правах, принятому 16.12.1966, устанавливающему в статье 15 обязанность участвующих в пакте государств уважать свободу, безусловно необходимую для научных исследований.

Подчеркивая необходимость международного сотрудничества для того, чтобы все человечество пользовалось благами биологии и медицины, Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины (Конвенция о правах человека и биомедицине) говорит о том, что прогностические тесты на наличие генетического заболевания или генетической предрасположенности к тому или иному заболеванию, в том числе и после применения медицинского облучения, могут проводиться только в медицинских целях или в целях медицинской науки и при условии надлежащей консультации специалиста-генетика.

Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека (11.11.1997) предусматривает необходимость государствам регламентировать работу с геномом (раздел D), а в своей статье 5 определяет, что исследования, лечение или диагностика, в том числе с применением медицинского облучения, связанные с геномом, могут проводиться только с учетом всех предписаний, установленных национальным законодательством. Так, в ФРГ по этому вопросу приняты следующие законодательные акты: «О защите эмбрионов» (1990), «О генетических исследованиях с участием людей» (или, по-другому, Закон «О генодиагностике» (2009)), «О регулировании генно-инженерной деятельности» (1990).

В то же время профессор, адвокат Франциска Шпрехер в своей книге «Медицинское исследование с участием детей и подростков согласно швейцарскому, немецкому, европейскому и международному праву» критикует отсутствие законодательства ЕС. Таким образом, медицинские исследования с испытуемыми в

Швейцарии приоритетно регулируются правом кантонов, который дополнен специальным законом ЕС.

### **Проблемы правового регулирования генетических рисков**

В последние годы широко проводится диагностика генетической предрасположенности к развитию заболеваний в период внутриутробного развития. Генетические технологии позволяют исследовать большое количество генов и генных вариаций, оценить уровни и варианты их экспрессии, выявлять биологические основы полигенных заболеваний, в развитии которых участвуют многие гены. Вместе с тем, отсутствует четкое понимание и отсутствуют механизмы правового регулирования в случае выявления предрасположенности к генетически обусловленным заболеваниям. Отсутствуют четкие механизмы государственного регулирования возможных рисков и ущерба в случае выявления у плода генетических изменений, ассоциированных с воздействием ионизирующего излучения при проведении медицинских процедур у его родителей.

Не менее сложной проблемой является правовое регулирование прав родителей в отношении выбора дальнейших медицинских вмешательств в случае обнаружения у плода каких-либо аномалий, включая искусственное прерывание беременности, либо в случае медицинского переоблучения беременной женщины.

### **Заключение**

Сегодня вопрос правового регулирования возможных последствий медицинских процедур с использованием источников ионизирующего излучения, в том числе в отношении потомства, не решен должным образом. Вероятно, необходимо принятие отдельного закона с перечислением основных положений, которые должны в таком правовом акте содержаться. Безусловно, соответствующая нормативно-правовая база должна появиться, во избежание возникновения вопросов и споров, которые будет невозможно решить, не причинив вреда одной из спорящих сторон. Своей задачей наш коллектив авторов ставит определить тот механизм правового регулирования, те условия, которые могут помочь как развитию разработок в сфере медицинской радиологии, так и эффективному внедрению их медицинскую практику.

В связи с этим необходимо проанализировать международный опыт в вопросе вертикали законодательного регулирования, распределении правотворческого бремени между федерацией (конфедерацией) и его субъектами, чтобы понять, какая модель для российского общества наиболее эффективна. А также на основе судебной практики определить те «острые углы» правового регулирования, которые можно будет сгладить. При этом жизненно необходимо понимать, что любой закон может иметь погрешности, которые нужно исправлять, а ущерб от ограничения должен

быть соизмеримо меньше тех целей, которые планируется достичь таким ограничением. Закон должен быть выстроен на логике и целью иметь не соблюдение формальностей, а защиту человеческих благ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-29-14020).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Onishchenko GG. Analysis of the results of monitoring the radiation safety of the population from the effects of medical sources of ionizing radiation. *Radiation Hygiene*. 2010;3(4):54-8. (in Russian).
2. Matiyashchuk SV. The rights of a citizen during medical procedures using ionizing radiation. *Citizen and Law*. 2010;2:24-27. (in Russian).
3. Aleksakhin RM. Doses of human and biota in the modern world: state and some current problems. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2009;54(4):25-31. (in Russian).
4. Balonov MI, Golikov VYu, Zvonova IA, Kalnitsky SA, Repin VS, Sarycheva SS, Chipiga LA. Modern levels of medical exposure in Russia. *Radiation Hygiene*. 2015;8(3):67-79. (in Russian).
5. Lipkin SM. Genome time: How genetic technology is changing our world and what it means to us. In: Lipkin SM, Luoma J.

*Genome Time*. Moscow: Alpina non-fiction; 2018. 298 p. (in Russian).

6. Kosla M. Proportionality: an encroachment on human rights? Answer to Stavros Tsakirakis. *Comparative Constitutional Review*. 2011;84(5):58-66. (in Russian).
7. Romanovsky GB. Legal regulation of genetic research in Russia and abroad. Available from: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). (in Russian).
8. Report on the study "Problems of bioethics in the light of the judicial practice of the European Court of Human Rights", Council of Europe // European Court of Human Rights, 2016 (Case-law – Case-Law Analysis – Research Reports). Available from: [www.echr.coe.int](http://www.echr.coe.int).
9. Sprecher F. *Medizinische Forschung mit Kindern und Jugendlichen nach schweizerischem, deutschem, europäischem und internationalem Recht*. Veröffentlichungen des Instituts für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. 338 S.

**Для цитирования:** Самойлов А.С., Голобородько Е.В., Астрелина Т.А., Дедова Е.В., Чуковская И.В., Губаева Т.В. Правовые аспекты оценки генетических последствий воздействия медицинского облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 73–75.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-73-75

**О.А. Кравец, А.В. Дубинина, Е.В. Тарачкова, О.В. Козлов, Е.А. Романова****БРАХИТЕРАПИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ:  
МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.  
E-mail: igavrilovan1@gmail.comО.А. Кравец – с.н.с., д.м.н.; А.В. Дубинина – аспирант; Е.В. Тарачкова – к.м.н.;  
О.В. Козлов – медицинский физик; Е.А. Романова – аспирант**Реферат**

**Цель:** Повысить локальный контроль опухоли шейки матки за счет разработки и внедрения в практику оптимизации дозового распределения при брахитерапии в первичном опухолевом очаге под контролем трехмерной визуализации с использованием изображений, полученных методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). Такой подход обеспечивает подведение максимальной дозы на объем опухоли HR-CTV > 85 Гр за минимально возможный период времени на основе использования оптимального режима фракционирования, не увеличивая при этом допустимые толерантные дозы на органы риска (мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку).

**Материал и методы:** Использованы данные клинических наблюдений за больными местнораспространенным раком шейки матки IIб–IIIб стадии, которым проводилась сочетанная лучевая терапия по радикальной программе. На первом этапе – конформное дистанционное облучение органов малого таза и зон регионарного метастазирования с/без включения парааортальных лимфатических узлов с РОД – 2 Гр, СОД – 50 Гр на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup>, на втором этапе – внутрисполостная брахитерапия или в сочетании с внутритканевым компонентом.

**Результаты:** Нам удалось добиться максимального подведения дозы на объем опухоли HR-CTV, не увеличивая при этом нагрузку на органы риска. Составление карт «Клинический контуринг» на момент первичной диагностики РШМ и перед проведением сеанса брахитерапии на основе клинических и диагностических данных при использовании МРТ помогает клиницисту оптимизировать процесс брахитерапии, выработать тактику ведения пациента и четкую последовательность действий в сложном процессе составления программы лечения.

**Заключение:** Представленные клинические случаи свидетельствуют о перспективности использования индивидуального подхода в планировании этапа брахитерапии при лечении больных местнораспространенным РШМ.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак шейки матки, брахитерапия, трехмерная визуализация, МРТ, клинический контуринг, внутритканевая лучевая терапия

Поступила: 17.12.2018. Принята к публикации: 19.07.2019

**Введение**

Учитывая данные статистических показателей заболеваемости раком шейки матки (РШМ), внедрение в клиническую практику современных технологий лечения местнораспространенного РШМ является крайне актуальным направлением. Планирование под контролем трехмерной визуализации на этапе дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и на этапе брахитерапии позволяет подводить максимальную дозу к объему мишени при минимальном воздействии на окружающие нормальные органы и ткани за минимально возможный короткий период времени. Было показано, что локальный контроль опухоли может превосходить 90 %, если доза на объем мишени D<sub>100</sub> выше 67 Гр и доза на объем мишени D<sub>90</sub> составляет, по крайней мере, 86 Гр за полный курс сочетанной лучевой терапии [1].

Цель работы – добиться лучшего локального контроля РШМ за счет разработки и внедрения в практику оптимального режима фракционирования брахитерапии, при котором обеспечивается подведение максимальной дозы на объем опухоли HR-CTV > 85 Гр без увеличения допустимых толерантных доз на органы риска (мочевой пузырь, прямую кишку и сигмовидную кишку).

**Материал и методы**

Для создания оптимального плана брахитерапии в нашу клиническую практику были внедрены рабочие листы «A Template for Clinical Drawings in Cancer of the Cervix» («Клинический контуринг») (рис. 1), созданные группой авторов под руководством Shenfield CB et

al. [2], в которых мы фиксировали первичное распространение опухолевого процесса на момент первичной диагностики РШМ и остаточную опухоль на момент проведения брахитерапии. Это дало возможность визуально оценить эффект от проведенной ДЛТ, определить объем остаточной опухоли и выбрать оптимальный вариант проведения брахитерапии, согласно рекомендациям 89 ICRU [2–4].

Всем пациентам, включенным в исследование, брахитерапия осуществлялась с использованием КТ/МРТ-совместимых аппликаторов, состоящими из маточного эндостата с переменными углами наклона по центральной оси (30°, 45° и 60°) и кольцевого влагаллищного аппликатора (26, 30 и 34 мм), подбираемого в зависимости от диаметра шейки матки и выраженности сводов влагаллица.

Оконтуривание объемов и органов риска осуществлялось в системе планирования OncentraBrachy для аппарата МикроСелектрон в соответствии с рекомендациями GECESTRO и ICRU/GECESTRO-89. В случаях оконтуривания по МРТ-изображениям мы придерживались следующих понятий:

GTV<sub>res</sub> – остаточная макроскопическая опухоль на момент проведения брахитерапии;

Остаточная патологическая ткань – окружает остаточный GTV<sub>res</sub> и имеет различные клинические и/или визуальные характеристики, такие как отек, фиброз тканей;

Высокий риск CTV-T (CTV-T<sub>HR</sub>) – включает в себя GTV-T<sub>res</sub>, всю шейку матки и остаточную патологическую ткань. Несет наибольший риск возобновления опухолевой трансформации;

Промежуточный риск CTV-T ( $CTV-T_{IR}$ ) – представляет собой область, объединяющую  $CTV-T_{HR}$  и возможную микроинвазию;

Низкий риск CTV-T ( $CTV-T_{LR}$ ) – область предполагаемого микроскопического распространение опухолевого процесса от первичной опухоли;

OAR – органы риска (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка).

Была использована компьютерная программа для создания клинической карты, разработанной группой EMBRACE для научных целей [3, 4]. Карта «Клинический контуринг» заполняется дважды на 4 срезах, условно обозначающих гинекологический осмотр в зеркалах, осевой, корональный и сагиттальный срез, согласно данным, полученным при бимануальном осмотре, УЗ-исследовании и КТ/МРТ-исследовании.

На рис. 1а обозначены условные линии влагилица – виртуальные деления на его верхнюю, среднюю и нижнюю трети. Пунктирные линии в параметрии – граница между проксимальной и дистальной его половиной. Розовые линии обозначают маточные артерии. На карте мы также отмечаем параметры h (высота), w (ширина) и t (толщина) опухоли. Отдельно обозначилось распространение опухоли на влагилицную трубку.

Данные сопоставлялись с клиническим осмотром, результатами дополнительных методов исследований, после чего фиксировали на картах первичный опухолевый объем шейки матки, распространение опухолевого процесса на влагилице, параметрии и/или тело матки на основе трех проекций изображений. Тем самым обеспечивалось четкое представление о характере распространенности опухолевого процесса в малом тазу.

### Результаты и обсуждение

На трех клинических примерах продемонстрировано 3 варианта ответа на проведение дистанционной конформной лучевой терапии. В зависимости от этого выбиралась методика брахитерапии.

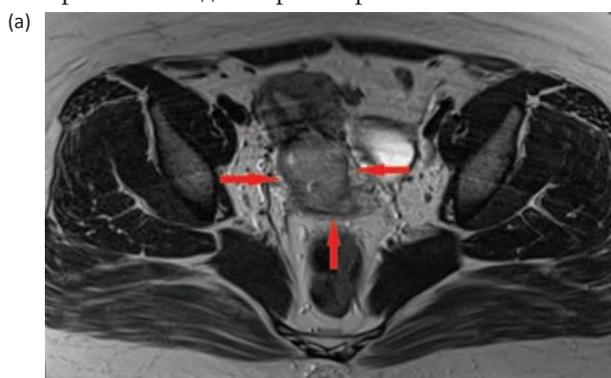


Рис. 1. (а) МРТ-исследование, корональный срез. Стрелками показано первичное распространение опухолевого процесса шейки матки. МРТ-картина эндофитной опухоли шейки матки Пб стадии, распространение на внутренний зев, на передний и латеральные параметрии с двух сторон и на переднюю стенку влагилица. Шейка матки представлена опухолью, общими размерами 4,17×3,61×4,48 см. (б) Заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-изображениям

### 1 вариант. Частичная регрессия. Хороший ответ на первый этап лечения

На МРТ-изображении (рис. 1а) больной X, 52 лет, с диагнозом РШМ Пб стадии представлено первичное распространение опухолевого процесса. На рис. 1б полученные данные отмечены на карте «Клинический контуринг».

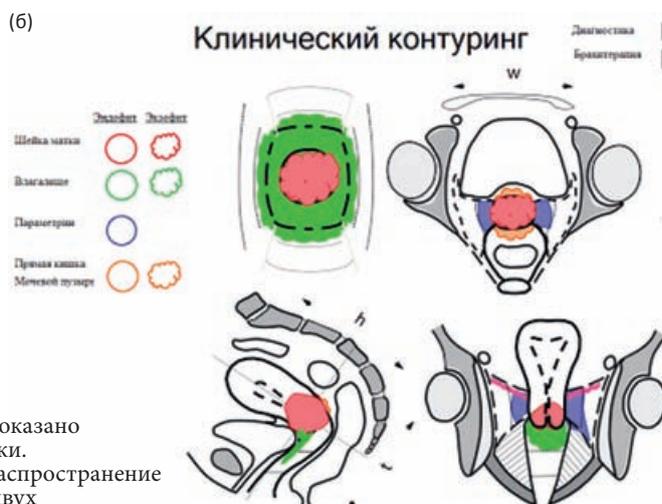
Пациентке был проведен курс ДЛТ на область малого таза и зон регионарного метастазирования с РОД – 2 Гр, СОД на  $CTV-T_{HR}$  – 50 Гр на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> (5 введений). После ДЛТ было проведено повторное контрольное МРТ-исследование органов малого таза с целью определения размеров остаточной опухоли, оценки эффекта от проводимого лечения и выбора методики брахитерапии. По данным МРТ-исследования (рис. 2а, б), отмечено уменьшение размеров опухолево-измененной шейки матки до 1,5×2,0×1,7 см, признаки фрагментации опухоли.

Таким образом, имея четкое представление о распространенности опухолевого процесса на момент проведения брахитерапии, получив хороший эффект от ДЛТ, зная объем остаточной опухоли и учитывая первичное распространение опухолевого процесса, нами была выбрана внутрисполостная брахитерапия с режимом фракционирования дозы – 4 фракции с предписанной дозой 7 Гр на 1, 2 и 8, 9 дни лечения, с индивидуальным подбором аппликатора.

Розовая доза на  $D_{90}$   $CTV-T_{HRadapt}$  от курса брахитерапии составила для 1, 2 фракции 7,15 Гр, для 3, 4 фракции – 7,51 Гр; СОД – 42,4 иГр. СОД от курса брахитерапии на мочевой пузырь составила на объем  $D_{2cc}$  – 33,9,  $D_{1cc}$  – 38,8,  $D_{0,1cc}$  – 52,0 иГр; на прямую кишку:  $D_{2cc}$  – 25,5,  $D_{1cc}$  – 33,5,  $D_{0,1cc}$  – 55,0 иГр; на сигмовидную кишку:  $D_{2cc}$  – 13,5,  $D_{1cc}$  – 16,3,  $D_{0,1cc}$  – 23,9 иГр.

### 2 вариант. Полная регрессия

На МРТ-изображении (рис. 3а) показано первичное распространение опухолевого процесса у больной К, 33 лет, РШМ Пб стадии, полученные данные от-



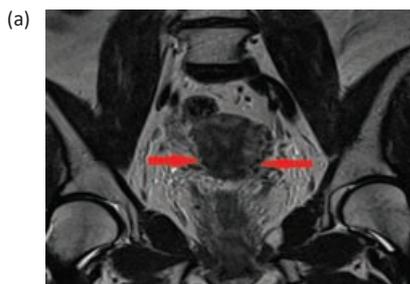


Рис. 2. (а) МРТ-изображение, корональный срез. Стрелками показана остаточная опухоль больной РШМ IIb стадии после курса ДЛТ на фоне еженедельного введения химиопрепарата. (б) Заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-изображениям

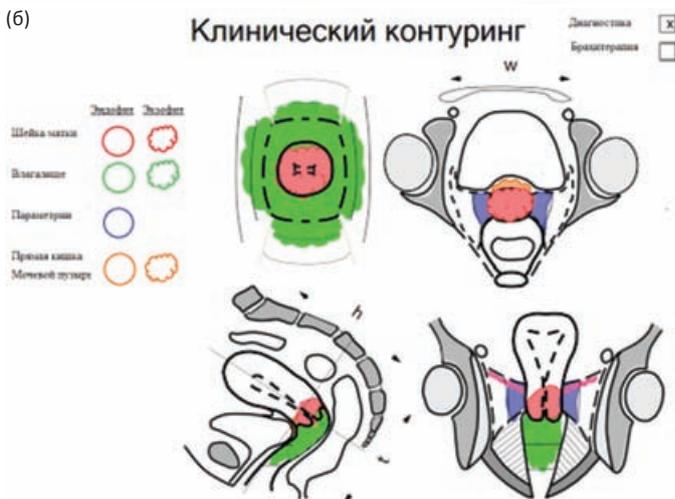


Рис. 3. (а) МРТ-изображение, сагиттальный срез. Стрелками показано первичное распространение опухоли шейки матки IIb стадии. На серии МР-томограмм зональная структура шейки матки нарушена. Вся шейка матки заполнена опухолью солидной структуры, с неровными нечеткими контурами. Опухоль распространяется на тело матки (доходит до внутреннего зева), на передний и латеральные параметрии (не доходит до стенок таза), а также на своды и верхнюю половину влагалища. (б) Заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-исследования

мечены на карте «Клинический контуринг» (рис. 3б). Выявлено опухолевое образование в шейке матки размерами 3,17×3,45×3,0 см, с распространением на передний, боковые и минимально задний своды влагалища, с инфильтрацией стенок влагалища до средней трети, с инфильтрацией параметриев с двух сторон, не достигающей костных структур таза.

Пациентке проведена ДЛТ на область малого таза и зон регионарного метастазирования СОД – 50 Гр на СТВ- $T_{HR}$  на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> (6 введений). После этапа конформного облучения пациентке было проведено МРТ-исследование органов малого таза (рис. 4), по данным которого констатирован полный ответ опухоли на проводимую терапию, остаточная опухоль не определялась.

Учитывая первичное опухолевое распространение и полный ответ опухоли на проводимую терапию, для данной пациентки был выбран режим фракционирования внутрисполостной брахитерапии с предписанной дозой 7 Гр на 1, 2 и 8, 9 дни лечения, с индивидуальным



Рис. 4. МРТ-исследование, сагиттальный срез, после курса ДЛТ на фоне еженедельного введения химиопрепарата. На серии МР-томограмм зональная структура шейки матки восстановилась. В шейке матки отмечается участок фиброзной ткани, данных за наличие остаточной опухоли или прогрессирования заболевания не выявлено

подбором аппликатора. Доза на  $D_{90}$   $STV-T_{HRadapt}$  от курса брахитерапии составила для 1, 2 фракции 6,64 Гр, для 3, 4 фракции – 6,64 Гр; СОД – 36,8 иГр. СОД от курса брахитерапии на мочевой пузырь составила на объем  $D_{2cc}$  – 29,5,  $D_{1cc}$  – 34,9,  $D_{0,1cc}$  – 48,8 иГр; на прямую кишку:  $D_{2cc}$  – 5,5,  $D_{1cc}$  – 6,5,  $D_{0,1cc}$  – 8,9 иГр; на сигмовидную кишку:  $D_{2cc}$  – 16,4,  $D_{1cc}$  – 19,5,  $D_{0,1cc}$  – 28,6 иГр.

**3 вариант. Частичная регрессия после проведенной конформной лучевой терапии**

На момент диагностики у больной М., 47 лет, РШМ IIIb стадии, по данным МРТ-исследования (рис. 5а), общий размер опухолевого образования составлял: 6,38×6,14×6,42 см, опухоль распространялась на передний, задний, боковые своды влагалища, инфильтрируя латеральные и задний парацервикс с инвазией мезоректальной фасции, с инфильтрацией предпузырной

клетчатки, что отражено на карте клинического контуринга (рис. 5б).

Пациентке была проведена дистанционная конформная лучевая терапия на область малого таза и зон регионарного метастазирования с СОД – 50 Гр на  $STV-T_{HR}$  на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> (6 введений). Для оценки эффекта проведено МРТ-исследование органов малого таза после окончания этапа ДЛТ, по результатам которого отмечено лишь частичное сокращение размеров первичной опухоли до 4,0×3,65×2,2 см, (рис. 6а), что соответственно отражено на карте клинического контуринга (рис. 6б).

Учитывая частичный эффект от проведенной химиолучевой терапии и остаточный параметральный опухолевый компонент, данной пациентке была проведена брахитерапия с внутритканевым компонентом – дополнительное внедрение игл-интрастатов в

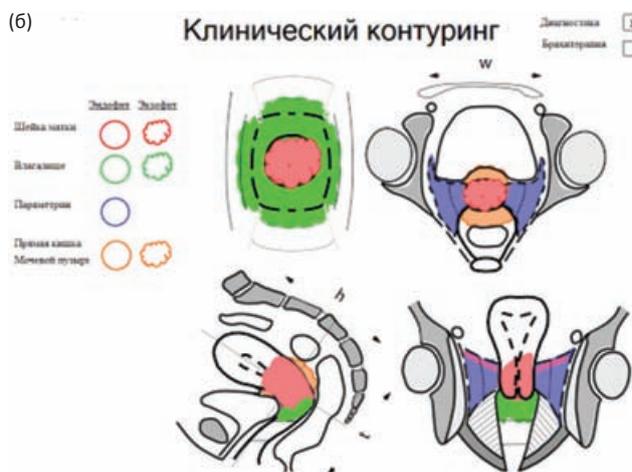


Рис. 5. (а) МРТ-изображение, сагитальный срез, стрелками показано первичное распространение опухоли шейки матки, зональная структура шейки матки нарушена, вся шейка матки заполнена опухолью кистозно-солидной структуры, с неровными нечеткими контурами. Опухоль распространяется на тело матки, в окружающую параметральную клетчатку во все стороны (доходит до стенок таза), а также на своды и верхнюю треть стенок влагалища.

(б) Заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-исследования



Рис. 6. (а) МРТ-исследование после курса ДЛТ на фоне еженедельного введения химиопрепарата, сагитальный срез. Зональная структура шейки матки нарушена. В дистальной части шейки матки по правой полуокружности отмечается остаточная опухоль солидной структуры, с неровными нечеткими контурами. Опухоль распространяется на передний параметрий, задний свод и верхнюю треть влагалища. Достоверных данных за вовлечение мочевого пузыря и прямой кишки не выявлено.

(б) Заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-исследования

область параметриев, на рис. 7 представлено дозовое распределение.

Доза на  $D_{90}$  CTV- $T_{HRadap}$  от курса брахитерапии составила для 1,2 фракции 6,3 Гр, для 3,4 фракции – 6,65 Гр; СОД – 35,6 иГр. СОД от курса брахитерапии на мочевой пузырь составила на объем  $D_{2cc}$  – 37,6,  $D_{1cc}$  – 41,8,  $D_{0,1cc}$  – 52,6 иГр; на прямую кишку:  $D_{2cc}$  – 21,1,  $D_{1cc}$  – 23,4,  $D_{0,1cc}$  – 31,0; на сигмовидную кишку:  $D_{2cc}$  – 19,4,  $D_{1cc}$  – 11,7,  $D_{0,1cc}$  – 17,5 иГр.

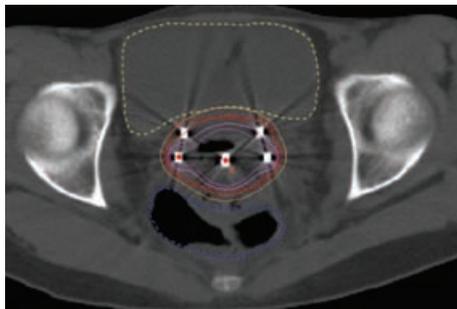


Рис. 7. Дозовое распределение

## Заключение

За период наблюдения 6 мес у представленных больных локальный контроль опухоли шейки матки составил 100 %. Лучевые осложнения не выявлены на фоне зафиксированного лучевого кольпита G1.

Таким образом, составление карт «Клинический контуринг» на момент первичной диагностики РШМ и перед проведением сеанса брахитерапии помогает клиницисту оптимизировать процесс брахитерапии, выработать тактику ведения пациента и четкую последовательность действий в сложном процессе составления программы.

**Для цитирования:** Кравец О.А., Дубинина А.В., Тарачкова Е.В., Козлов О.В., Романова Е.А. Брахитерапия местнораспространенного рака шейки матки: методические аспекты // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 76–80.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-76-80

## Brachytherapy for Locally Advanced Cervix Cancer (Methodological Aspects)

**O.A. Kravets, A.V. Dubinina, E.V. Tarachkova, O.V. Kozlov, E.A. Romanova**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: igavrilovan1@gmail.com

O.A. Kravets – Senior Researcher, Dr. Sci. Med.; A.V. Dubinina – Post-Graduate Student; E.V. Tarachkova – PhD Med.; O.V. Kozlov – Medical Physicist; E.A. Romanova – Post-Graduate Student

### Abstract

**Purpose:** To increase local control of cervical tumors by developing and introducing into practice the optimization of dose distribution in the primary tumor during concomitant chemoradiation (CRT) and image-guided adaptive brachytherapy (IGABT) i.e. summing up the maximum dose to the tumor volume of HR-CTV > 85 Gy in the shortest possible period of time by the optimal fractionation regime, without increasing the tolerable doses to the organs of risk (bladder, rectum, sigmoid).

**Material and methods:** Data of the study was the of clinical observations of patients with locally advanced cervical cancer proven stage IIb–IIIb according to FIGO, treated with curative radiation therapy. After pelvic +/- para-aortic external-beam radiation therapy (2 Gy × 50 Gy with Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> weekly), they received high-dose rate intracavitary brachytherapy or in combination with interstitial component following GEC-ESTRO recommendations.

**Results:** We managed to achieve maximum dose to the tumor volume of HR-CTV > 85 Gy without increasing the load on the risk organs. The Clinical Contouring at the time of primary diagnosis of cervical cancer and before brachytherapy session based on clinical and diagnostic data using MRI helps to optimize the brachytherapy process, develop patient management tactics and a clear sequence of actions in a complex program of brachytherapy.

**Conclusion:** The presented clinical cases indicate the prospects of using an individual approach in planning the brachytherapy of patients with locally advanced cervical cancer.

**Key words:** locally advanced cervical cancer, image-guided adaptive brachytherapy, MRI, CTV-HR

Article received: 17.12.2018. Accepted for publication: 19.07.2019

### REFERENCES

- Potter R, Knoke TH, Fellner C, Baldass M, Reinthaller A, Kucera H. Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium-192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993–1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations. *Cancer Radiother.* 2000;4:159–72.
- Shenfield CB, Dimopolous JCA, De Andrade Carvalho H, Fidarova EF, Pötter R. A Template for Clinical Drawings in Cancer of the Cervix, 2015.
- EMBRACE Study Committee. EMBRACE download PDF protocol. Available at: <https://www.embracestudy.dk/AboutProtocolDownload.aspx>. Accessed January 5, 2015.
- EMBRACE Study Committee. EMBRACE: An International Study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer. Available at: <https://www.embracestudy.dk/About.aspx>. Accessed January 5, 2015.

**For citation:** Kravets OA, Dubinina AV, Tarachkova EV, Kozlov OV, Romanova EA. Brachytherapy for Locally Advanced Cervix Cancer (Methodological Aspects). *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(5):76–80. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-76-80

**В.В. Уйба<sup>1</sup>, А.В. Аклеев<sup>2,3</sup>, Т.В. Азизова<sup>4</sup>, В.К. Иванов<sup>5</sup>, Л.А. Карпикова<sup>1</sup>, С.М. Киселев<sup>6</sup>,  
С.Г. Михеенко<sup>7</sup>, С.А. Романов<sup>4</sup>, Р.М. Тахауов<sup>8,9</sup>, В.Ю. Усольцев<sup>7</sup>, С.М. Шинкарев<sup>6</sup>**

**ИТОГИ 66-й СЕССИИ НАУЧНОГО КОМИТЕТА  
ПО ДЕЙСТВИЮ АТОМНОЙ РАДИАЦИИ (НКДАР) ООН (Вена, 10–14 июня 2019 г.)**

1. Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА России), Москва; 2. Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск. E-mail: akleyev@urcrm.ru; 3. Челябинский государственный университет, Челябинск; 4. Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск, Челябинская область; 5. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава РФ, Обнинск; 6. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва; 7. Государственная корпорация по атомной энергии, Москва; 8. Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск; 9. Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

В.В. Уйба – руководитель ФМБА России, д.м.н., проф.; А.В. Аклеев – директор УНПЦ РМ ФМБА России, д.м.н., проф.; Т.В. Азизова – зам. директора, к.м.н.; В.К. Иванов – зам. директора, д.т.н., проф., член-корр. РАН; Л.А. Карпикова – нач. международного отдела ФМБА России; С.М. Киселев – зав. лаб., к.б.н.; С.Г. Михеенко – начальник отдела к.ф.-м.н.; С.А. Романов – директор, к.б.н.; Р.М. Тахауов – директор, д.м.н., проф.; В.Ю. Усольцев – главный специалист; С.М. Шинкарев – зав. отделом, д.т.н.

**Реферат**

Настоящая статья посвящена итогам работы 66-ой сессии НКДАР ООН, которая прошла с 10 по 14 июня 2019 г. в Вене (Австрия). В рамках совещаний рабочей группы и подгрупп состоялось обсуждение документов по следующим проектам:

- R.733. Оценка отдельных медико-биологических эффектов и прогнозируемых рисков от радиационного воздействия.
- R.734. Оценка облучения пациентов от медицинских источников ионизирующего излучения.
- R.735. Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения.
- R.736. Рак легкого от облучения радоном.
- R.737. Биологические механизмы, влияющие на прогнозируемые риски рака при воздействии радиации в малых дозах.
- R.738. Уровни и эффекты радиационного облучения, обусловленного аварией на АЭС «Фукусима-1»: последствия информации, опубликованной после выхода отчета НКДАР ООН 2013 г.
- R.739. Вторичные раки после лучевой терапии.
- R.740. Эпидемиологические исследования радиации и рака.

Комитет также обсудил будущую программу исследований; отчет Генеральной ассамблеи ООН; реализацию плана стратегии по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению; информационную и просветительскую деятельность в отношении населения, включая стратегию на период 2020–2024 гг.

**Ключевые слова:** НКДАР ООН, 66-я сессия, малые дозы, биологические эффекты, эпидемиология, медицинское облучение, профессиональное облучение

Поступила: 07.08.2019. Принята в печать: 09.08.2019

**Введение**

В работе 66-й сессии НКДАР ООН (10–14 июня 2019 г.) принимали участие 107 экспертов из 25 стран – членов НКДАР ООН (Российская Федерация, Аргентина, Австралия, Белоруссия, Бельгия, Бразилия, Великобритания, Германия, Египет, Индия, Индонезия, Испания, Канада, Китай, Республика Корея, Пакистан, Перу, Польша, Словакия, США, Украина, Финляндия, Франция, Швеция, Япония), 4 эксперта из стран, получивших статус стран-наблюдателей в НКДАР ООН (Алжир, Исламская Республика Иран, Норвегия и Объединенные Арабские Эмираты), а также представители 8 международных организаций: Программа ООН по окружающей среде – ЮНЕП (UNEP);

Международное агентство по атомной энергии – МАГАТЭ (IAEA); Международная организация труда – МОТ (ILO); Международное агентство по изучению рака – МАИР (IARC); Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ (WHO); Европейская Комиссия – ЕК (ЕС); Продовольственная и сельскохозяйственная организация – ПСО (FAO); Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям – МКРЕ (ICRU).

Делегаты из Мексики и Судана отсутствовали на сессии. Общая фотография всех участников 66-ой сессии НКДАР ООН представлена на рис. 1.

Российская делегация включала 9 специалистов (рис. 2): А.В. Аклеев (представитель Российской Федерации в НКДАР ООН, УНПЦ РМ ФМБА



Рис. 1. Общая фотография всех участников 66-ой сессии НКДАР ООН

России), Т.В. Азизова (заместитель представителя Российской Федерации в НКДАР ООН) и С.А. Романов (ЮУрИБФ ФМБА России), В.К. Иванов (МРНЦ им. А.Ф. Цыба Минздрава РФ), С.М. Киселев и С.М. Шинкарев (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), С.Г. Михеенко и В.Ю. Усольцев (ГК «Росатом»), Р.М. Тахауов (СБН Центр ФМБА России).

На открытии 66-й сессии НКДАР ООН избрали ее председателя – представителя Австралии Жиллиан Хирч (Gillian Hirth). Обязанности трех вице-председателей на сессии были делегированы: представителю Германии Анне Фридл (Anna Friedl), представителю Канады Жинг Чен (Jing Chen) и представителю Республики Корея Жин Кюнг Ли (Jin Kyung Lee). Обязанности репортера на сессии выполнял представитель Швеции Ингемар Лунд (Ingemar Lund). На сессии впервые была представлена новый ученый секретарь НКДАР ООН Борислава Батанджиева-Меткалф (Borislava Batandjjeva-Metcalf), которая официально вступила в эту должность с 16 апреля 2019 г. (рис. 3).

В рамках работы 66-й сессии НКДАР ООН рассмотрены и обсуждены шесть научных документов, четыре промежуточных отчета и программа будущих работ на 2020–2024 гг. Комитет рассмотрел и подробно обсудил следующие научные документы:

- R.733. Оценка отдельных медико-биологических эффектов и прогнозируемых рисков от радиационного воздействия.
- R.734. Оценка облучения пациентов от медицинских источников ионизирующего излучения.
- R.735. Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения.
- R.736. Рак легкого от облучения радоном.
- R.737. Биологические механизмы, влияющие на прогнозируемые риски рака при воздействии радиации в малых дозах.
- R.738. Уровни и эффекты радиационного облучения, обусловленного аварией на АЭС «Фукусима-1»: последствия информации, опубликованной после выхода отчета НКДАР ООН 2013 г.

Комитет также обсудил текущую информацию по работе над следующими промежуточными отчетами:

- R.739. Вторичные раки после лучевой терапии.
- R.740. Эпидемиологические исследования радиации и рака.
- 66/7. Реализация стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению.
- 66/8. Информационная и просветительская деятельность в отношении населения, включая стратегию на период 2020–2024 гг.

Кроме того, состоялось отдельное обсуждение новых потенциальных проектов НКДАР ООН, работа над которыми может быть начата в 2020–2024 гг.

Российская делегация принимала активное участие в подготовке к обсуждению научных документов, промежуточных отчетов и будущей программы работ, направив замечания и предложения по обсуждаемым темам до начала 66-й сессии. Члены российской делегации принимали заинтересованное участие в обсуждении сессионных материалов во время проведения заседаний 66-ой сессии НКДАР ООН. В целом, рас-



Рис. 2. Члены российской делегации и представитель Белоруссии (Е.В. Николаенко), принявшие участие в работе 66-ой сессии НКДАР ООН



Рис. 3. Открытие 66-ой сессии НКДАР ООН. В президиуме председатель сессии представитель Австралии Ж. Хирч (вторая слева) и ученый секретарь НКДАР ООН Б. Батанджиева-Меткалф (третья слева)



Рис. 4. Обсуждение научных документов на одном из заседаний 66-ой сессии НКДАР ООН

смотрение и обсуждение научных документов, промежуточных отчетов и будущей программы работ проходило в творческой, доброжелательной атмосфере при активном участии делегатов всех стран-участниц НКДАР ООН (рис. 4).

### **Результаты обсуждения научных документов**

#### **Документ R.733. Оценка отдельных медико-биологических эффектов и прогнозируемых рисков от радиационного воздействия**

На сессии были рассмотрены текущие итоги выполнения документа, которое готовится к завершению. Работа по подготовке данного документа была одобрена на 62-ой сессии НКДАР ООН в 2015 г. Было подчеркнуто, что за 4 года работы над документом достигнут значительный прогресс и обеспечена готовность к его публикации. В представленном документе нашли отражение следующие основные вопросы:

- риск лейкозов после облучения у детей;
- риск солидных раков после острого и хронического облучения;
- риск заболевания раком щитовидной железы у детей и подростков;
- риск заболевания системы кровообращения после острого и хронического облучения.

Важно подчеркнуть, что по всем указанным выше направлениям был оценен фактор неопределенности в оценке радиационного риска и его влияние при рассмотрении различных структур популяции облученного населения. Для оценки уровня неопределенности радиационных рисков применялась технология Монте-Карло-моделирования, которая себя хорошо зарекомендовала при рассмотрении популяций большой численности.

Значительное внимание было уделено обсуждению временного интервала прогноза величины пожизненного обусловленного риска (LAR). Были предложены два варианта – прогноз на 60 лет или прогноз на 90 лет. Большинство делегатов (включая представителя Российской Федерации) склонялись к прогнозу на 60 лет.

В качестве приложения к основному документу было предложено подготовить электронную версию оценки радиационных рисков при различных сценариях облучения. Указанное предложение получило поддержку большинства делегатов, имея в виду возможность обучения новым технологиям оценки радиационных рисков молодых специалистов. Также было рекомендовано дополнить документ R.733 специальным глоссарием для правильного понимания используемых базовых определений.

Делегатами сессии был рассмотрен вопрос об оценке радиационных рисков как заболеваемости, так и смертности. Принято решение использовать данные о радиационных рисках только по фактору смертности.

Важно подчеркнуть, что на этапах подготовки окончательной версии документа было получено более 300 предложений и замечаний экспертов. Большинство замечаний имели редакционный характер. Принято решение до конца июня текущего года учесть замечания сессии и в сентябре 2019 г. опубликовать окончательную версию.

#### **Документ R.734. Оценка облучения пациентов от медицинских источников ионизирующего излучения**

Проект документа подготовлен международной рабочей группой, включая представителей 16 стран, которая была организована в 2013 г. по решению Секретариата с целью глобального сбора данных по медицинскому облучению, их анализу и научному обобщению. При обсуждении вопроса о сборе данных по медицинскому облучению констатирована традиционная нехватка информации от стран, включая государства-члены НКДАР ООН, даже собираемой в формате сокращенного варианта опросника. Отмечено, что к настоящему времени информация по медицинскому облучению собрана только для 26 % населения земного шара. Секретариат возлагает надежды на участие ВОЗ в организации сбора информации, а также на поступление информации от двух наиболее населенных стран – Индии и Китая.

Представитель Китая отметил, что для сбора данных в рамках проекта НКДАР ООН в стране два года назад было организовано национальное обследование, включающее 500 медицинских учреждений, равномерно распределенных по всей стране и усредненных по уровню медицинской обеспеченности радиологическим оборудованием, на что было потрачено около 1,5 млн долларов. Результаты обследования представлены в брошюре на китайском языке, которая будет переведена на английский язык и передана в НКДАР ООН.

При обсуждении документа обсуждался вопрос о корректности использования эффективной дозы и коллективной эффективной дозы при анализе медицинского облучения. Учитывая неравномерность облучения пациентов во время диагностических процедур, более целесообразно использовать поглощенную дозу в органе. Особенно остро этот вопрос стоит в области ядерной медицины. В ходе дискуссии руководитель проекта отметил, что в докладе не ставится цель оценки рисков от медицинского облучения, а решается задача выявления тенденций в области медицинского облучения населения и сравнения разных видов процедур по радиационному воздействию, для чего оперирование понятием коллективной эффективной дозы выглядит вполне уместным. Рекомендовано подчеркнуть в тексте документа, что оценка коллективной эффективной дозы не должна использоваться для оценки риска медицинского облучения и эпидемиологических исследований.

На сессии был поднят вопрос о несоответствии формата собираемых НКДАР ООН данных (в частности, возрастных интервалов пациентов) формату МКРЗ для целей расчета доз облучения пациентов. В настоящее время совместная рабочая группа Комитетов 2 и 3 МКРЗ (РГ 36) разрабатывает дозовые коэффициенты для оценки доз облучения пациентов от радиофармпрепаратов, используемых в ядерной медицине. Применение дозовых коэффициентов для целей расчета доз базируется на определенных возрастных интервалах, которые не совпадают с форматом, представленном в опроснике НКДАР ООН. Представитель США предложил на будущее упростить опросник, делая упор на частоту исследований и дозиметрические параме-

тры, которые используются для вычисления органных доз, используя дозовые коэффициенты для основных рентгенологических и радионуклидных исследований.

При обсуждении были затронуты вопросы формулировки определения интервенционных процедур, анализа вторичных раков после радиотерапии, возможных моделей экстраполяции имеющихся данных на проблемные страны (по уровню здравоохранения, многофакторная непрерывная модель, нейронная сеть и пр.).

В ходе дискуссии был затронут вопрос о формате представления данных по частоте проекционных рентгенологических исследований. Для анализа информации важно знать в обобщенном виде число проекций (процедур/изображений), необходимое для проведения определенных диагностических исследований. Это помогло бы снизить неопределенности в оценках реальных доз облучения пациентов и обобщенных оценках доз медицинского облучения для страны в целом.

Констатирован определенный прогресс, но пока рано говорить об основных тенденциях медицинского облучения населения, так как получена информация только для 26 % населения земного шара. Документ планируется выпустить в начале 2020 г.

#### **Документ R.735. Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения**

Учитывая важность данного документа, для повышения эффективности деятельности рабочей группы НКДАР ООН по его разработке в нее были введены пять новых представителей из Российской Федерации, Германии, Польши, Ирана и Нидерландов.

Для оценки тенденций в области профессионального облучения была принята методология экстраполяции данных, которая базируется на группировке информации всех стран по четырем экономически ориентированным группам. В зависимости от уровня экономического развития выделены четыре группы: низкий уровень (L), средний уровень (нижняя граница) (LM), средний уровень (верхняя граница) (UM) и высокий уровень (H). Тенденции в области облучения персонала анализируются отдельно для каждой группы с учетом поступившей от стран информации. На настоящем этапе сбора данных представляется возможным оценить тренды в означенной области только для стран с высоким уровнем экономического развития. Эти страны составляют 35 % от всех стран мира и охватывают 22 % населения земного шара. Однако, очевидно, что этого явно недостаточно для адекватного анализа уровней профессионального облучения в целом. Учитывая низкую эффективность сбора данных о профессиональном облучении, Комитетом для оптимизации их анализа предложено положить в основу не географические или экономические признаки, а совокупный мировой анализ данных по отдельным отраслям промышленности. Например, некоторые крупные нефтяные и газовые компании являются интернациональными, и обслуживающий персонал распределен по разным странам. Особенности облучения категорий персонала, задействованных в этих областях промышленности, сходны и могут быть собраны с приемлемой оценкой неопределенности. Отмечено, что достаточно хорошо представлена информация о профессиональном облучении в отраслях ядерно-топливного цикла

и нефтегазовой промышленности, тогда как проблемными в этом отношении секторами являются медицинское облучение и другие области промышленности.

Наряду с обсуждением вопросов о сборе данных, представителями Бельгии, а также международными экспертами из МКРЕ были подняты вопросы дозиметрии рентгеновского облучения при проведении медицинских процедур. В частности, обсуждался вопрос изменения факторов пересчета дозы, учитывая разные энергетические характеристики используемого в медицинской практике рентгеновского излучения. Эти вопросы важны для проработки на системном уровне вопроса адекватной оценки облучения персонала и получения надежных данных по уровню медицинского облучения.

#### **Документ R.736. Рак легкого от облучения радоном**

Комитет предпринял серьезные усилия по завершению работы над документом после окончания 66-ой сессии НКДАР ООН. В состав рабочей группы был привлечен целый ряд ведущих экспертов по дозиметрии и эпидемиологии радона. Было организовано широкое международное обсуждение документа. Всего было получено 552 комментария из 13 стран. 503 комментария были приняты в качестве редакционных изменений, 49 комментариев потребовали технического обсуждения. Документ претерпел значительные изменения в лучшую сторону. В представленном отчете нашли отражение следующие основные разделы:

- дозиметрия;
- эпидемиология для профессионалов;
- эпидемиология населения.

В разделе «Дозиметрия» представлен современный подход к оценке величины поглощенной дозы при ингаляции радона и продуктов его деления. За основу взята модификация модели дыхательного тракта человека МКРЗ [1]. Для целей радиационной защиты была оценена величина эффективной дозы для мужчин и женщин различных возрастов и при различных сценариях облучения. Ввиду отсутствия полной информации о параметрах облучения, расчеты выполнены с учетом целого ряда предположений, что, естественно, приводит к значительной неопределенности оценок поглощенных доз. В отчете детально обсуждаются источники неопределенности, связанные с: дисперсностью вдыхаемых аэрозолей; объемом вдыхаемого воздуха; отложением радионуклидов в отделах респираторного тракта; параметрами мукоцилярного клиренса и абсорбции в кровь; расположением клеток-мишеней; радиочувствительностью клеток-мишеней и различных анатомических отделов легкого.

Основная цель эпидемиологического раздела документов состояла в том, чтобы дополнить доклад Комитета за 2006 год [2] и выводы BEIR VI [3] новыми данными. Рассмотрены оценки риска рака легкого при облучении радоном как в когортах профессиональных работников, так и у населения за счет проживания в домах.

В документе обобщены данные по профессиональному облучению, опубликованные в 2006–2017 гг. Подробно представлена информация о результатах эпидемиологических исследований в когортах шахтеров урановых рудников; рабочих, занятых добычей

плавикового шпата и железной руды. Всего детально обсуждены 9 когорт рабочих из 6 стран. Необходимо отметить, что изучаемые когорты являются очень неоднородными как по уровню облучения, так и по особенностям учета основных мешающих факторов, таких как курение, достигнутый возраст, интенсивность воздействия радона. Оценки риска рака легкого, полученные во всех этих исследованиях, выполнены на основе линейной модели. В документе также рассматриваются параметрические модели оценки риска [4, 5] и механистическая модель канцерогенеза [6].

Пока непонятно, каким образом можно оценить действие радона на возникновение рака легкого за счет нахождения в жилых помещениях, в связи с чем Комитет ограничился ссылками на результаты 4 эпидемиологических исследований в 3 странах. Оценки риска, полученные в этих работах, очень противоречивы. Очевидно, что требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

В процессе обсуждения отчета возникли дискуссии по вопросам использования эффективной дозы применительно к оценке радиационного риска при облучении радоном. Российские и английские эксперты активно выступали за использование эквивалентной дозы, т.е. величины, отражающей биологическую эффективность различных типов ионизирующего излучения, в моделях радиационного риска. Эта позиция не нашла поддержки у Комитета.

В целом Комитет высоко оценил деятельность рабочей группы и принял решение подготовить окончательную версию документа в сентябре 2019 г.

**Документ R.737. Биологические механизмы, влияющие на прогнозируемые риски рака при воздействии радиации в малых дозах**

Краткое обсуждение отчета показало, что рабочая группа в истекшем году проделала большую работу и с учетом многочисленных замечаний, сделанных на 65-й сессии, существенно переработала документ. В отчет включено много новых фактических данных, посвященных молекулярным, клеточным и тканевым ответам на малые дозы радиации. Рассмотрены сигнальные пути, вовлеченные в основные биологические механизмы поддержания клеточного гомеостаза, такие как репарация радиационно-индуцированных повреждений ядерной ДНК, контроль клеточного цикла в сверточных точках, окислительный статус, апоптоз и другие. Значительно улучшился раздел, посвященный иммунным механизмам обеспечения генетического гомеостаза за счет рассмотрения противоопухолевых факторов врожденного и адаптивного иммунитета.

Большее внимание было уделено влиянию радиации не только на структурное состояние генов, но и на эпигенетический статус. Включены данные по факторам, определяющим радиочувствительность генов, в т.ч. по их связи с белками. Также предложено уделить внимание роли компактизации хроматина в повреждении ДНК и репарации повреждений. Важно учесть информацию о повреждении биологических мембран малыми дозами радиации и отметить роль внеклеточной ДНК в канцерогенезе.

Рассмотрены данные по немишенным эффектам (радиационно-индуцированной нестабильности ге-

нома, эффектам свидетеля и адаптивному ответу) и их возможной роли в канцерогенезе. Однако Комитет обратил внимание на несистемный характер представленных данных в отчете, который пока не позволяет понять роль и взаимосвязь различных ответов на облучение в малых дозах в индукции и прогрессии злокачественных новообразований. Представленные данные позволяют рабочей группе в следующей версии отчета обсудить возможные механизмы трансформации первичных радиационных альтераций макромолекул в клеточные ответы на малые дозы радиации. Существенным недостатком текущей версии отчета является отсутствие понимания о том, каким образом пострадиационные эффекты на клеточном уровне взаимосвязаны с канцерогенными изменениями в тканях, органах и организме в целом. Необходимо отметить, что авторы подготовили прототип общего заключения, в котором эта проблема должна найти отражение. Несмотря на общую положительную оценку деятельности рабочей группы, Комитет отметил необходимость проведения анализа представленных данных и подготовить в каждом разделе обсуждение и заключение. В целом, принимая во внимание четкие формулировки задач, которые поставила рабочая группа на следующий год, вероятность выполнения отчета в срок (2020 г.) не вызывает сомнений.

**Документ R.738. Уровни и эффекты радиационного облучения, обусловленного аварией на АЭС «Фукусима-1»: последствия информации, опубликованной после выхода отчета НКДАР ООН 2013 г.**

На прошлой 65-ой сессии (июнь 2018 г.) было принято решение о подготовке нового краткого отчета НКДАР ООН по оценке последствий аварии на АЭС «Фукусима-1». Предполагалось, что он будет подготовлен и опубликован к 10-ой годовщине Фукусимской аварии (11 марта 2021 г.). Таким образом, на текущей 66-ой сессии рассматривался промежуточный отчет. Планируется, что окончательная версия отчета будет представлена в 2020 г. на следующей 67-ой сессии НКДАР ООН. Отмечалось, что структура отчета будет идентична структуре отчета НКДАР ООН 2013 г. Однако объем подготавливаемого отчета будет существенно меньше, поскольку в каждом из разделов будет кратко отражено, как накопленные с 2013 по 2019 гг. данные повлияли на оценки и выводы, содержащиеся в отчете НКДАР ООН 2013 г.

Предварительный анализ научных публикаций, который проводился ежегодно после выхода отчета НКДАР ООН 2013 г., свидетельствует о том, что наиболее существенные коррективы ожидаются в разделе «Дозы облучения населения». Поскольку новые оценки доз внутреннего облучения щитовидной железы от изотопа йода и оценки доз внутреннего облучения организма от изотопов цезия, выполненные на основе полученных и обработанных данных прямых измерений и опубликованные в последние годы, показали, что в отчете НКДАР ООН 2013 г. дозы облучения щитовидной железы завышены в среднем в 2–5 раз, а дозы внутреннего облучения организма завышены в среднем в 10 раз. Вынесенный на обсуждение 66-ой сессии НКДАР ООН промежуточный отчет не содержал упомянутого выше раздела, над которым продолжает

работать экспертная группа. После обсуждения других разделов отчета планируется внесение в большей степени несущественных уточнений.

Кроме того, на сессии отдельно обсудили вопрос – стоит ли в научном отчете дать специальный раздел, где простым языком упрощенно будет изложено основное содержание отчета и выводы, которые будут доступны и понятны общественности. По итогам обсуждения решено выпустить доступные для массового читателя комментарии к будущему отчету отдельно от самого научного отчета, а в самом отчете таких комментариев не давать.

Японская делегация отметила высокий авторитет содержания и выводов отчета НКДАР ООН 2013 г. у населения Японии. При этом было подчеркнуто, что значительная часть японского населения не доверяет национальным правительственным оценкам и выводам, в отличие от оценок и выводов НКДАР ООН, который ассоциируется в глазах японского населения, как независимый авторитетный международный научный комитет. Поэтому японская делегация выразила надежду, что объективная информация, представленная в новом отчете НКДАР ООН к 10-ой годовщине Фукусимской аварии, будет способствовать снижению напряженности в обществе в связи с отмечанием печальной даты.

#### **Документ R.739. Вторичные раки после лучевой терапии**

Документ был одобрен для включения в Программу будущих работ на 65-ой сессии Комитета. На настоящей сессии Комитету был представлен краткий план подготовки документа, включающий цели и задачи отчета, прогресс и план дальнейших действий. Главными задачами отчета являются:

- оценка влияния лучевой терапии на риск развития вторичных раков (независимо и в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией);
- описание и уточнение дозиметрии для улучшения оценок риска вторичных раков в эпидемиологических исследованиях;
- обзор моделей развития вторичного рака с учетом биологических процессов;
- определение планов необходимых будущих исследований вторичных раков, развившихся после лучевой терапии.

Документ будет включать 3 основных раздела: дозиметрия, онкология – радиобиология и эпидемиология. В разделе «Дозиметрия» основное внимание будет уделено оценке органных эквивалентных доз, биологических взвешенных поглощенных доз для анализа рисков вторичных раков, доз облучения за пределами области радиационного воздействия и неопределенностям оценок доз облучения конкретных органов. В разделе «Онкология – радиобиология» будут рассмотрены: молекулярные механизмы радиационно-индуцированных раков, особенно вторичных после лучевой терапии; генетическая предрасположенность к развитию злокачественных новообразований (ЗНО); радиационно-индуцированные немишеные эффекты; вклад мутаций и/или полиморфизмов, связанных с первичным раком, в риск вторичных раков. В разделе «Эпидемиология» будут представлены данные по за-

болеваемости и пожизненному риску вторичных раков в зависимости от локализации первого рака; риск лейкозов, саркомы, контралатерального рака молочной железы и раков желудочно-кишечного тракта, как вторичных ЗНО; модификация риска заболеваемости вторичным раком с учетом химиотерапии, пола и возраста на время диагностирования рака и других нерадиационных факторов. Предполагается описать сигнальные пути и гены, которые вовлечены в развитие вторичных раков.

На сессии Комитет единогласно одобрил включение данного отчета в Программу работ на 2020–2024 гг., подчеркнув актуальность и важность этой проблемы для общества.

При обсуждении плана подготовки отчета было внесено несколько предложений по уточнению задач и методологии анализа данных. В заключение следует отметить, что документ является важным в связи с существенным расширением применения радиотерапевтических методов лечения в нашей стране и более длительной выживаемостью пациентов после лучевой терапии.

#### **Документ R.740. Эпидемиологические исследования радиации и рака**

В 2018 г. НКДАР ООН одобрил план выполнения проекта R.740 «Эпидемиология радиационного воздействия и рак» с конечным сроком выполнения в 2024 г. На прошедшей 66-ой сессии НКДАР были кратко обсуждены основные задачи предложенного проекта:

- оценка радиационного риска онкологических заболеваний при малых дозах и малой мощности облучения;
- изучение возможности внесения модификаций в базовый отчет НКДАР по данной тематике, опубликованной в 2006 г.;
- оценка индивидуального радиационного риска в терминах величин избыточного относительного (ERR) избыточного абсолютного риска (EAR) при наличии персональных данных по полу и возрасту при облучении;
- оценка разницы в индивидуальной радиочувствительности женщин и мужчин;
- влияние на радиационный риск возраста при облучении и достигнутого возраста;
- оценка прогнозных возможностей для установления пожизненного риска;
- сравнительный анализ канцерогенеза от радиационного и других факторов нерадиационной природы.

Более подробно документ будет рассмотрен на следующей 67-ой сессии НКДАР ООН.

#### **Проект 66/7. Реализация стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению**

В рамках обсуждения стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению были рассмотрены механизмы сбора информации об облучении населения и прогресс во взаимодействии с национальными контактными лицами (НКЛ) государств, входящих

в ООН. Хотя к настоящему времени более 90 % стран предоставили информацию в рамках сокращенного опросника НКДАР ООН, в целом работа по сбору данных продвигается трудно. Для оценок профессионального и медицинского облучения населения всего земного шара собранных данных недостаточно, несмотря на подключение информационных ресурсов международных организаций (МАГАТЭ, ВОЗ, МОТ и др.).

Политика Комитета в вопросе сбора данных базируется на совершенствовании эффективности взаимодействия с НКЛ, организации совещаний по информированию стран в этой области в разных форматах (веб-семинары, сообщения на международных конференциях и т.д.). Однако маловероятно, что реализация данной стратегии приведет к ощутимым результатам. Во-первых, НКЛ не всегда обладают достаточными полномочиями для получения и передачи информации об облучении населения в международные организации. Во-вторых, во многих странах отсутствует централизованная система сбора таких данных. В-третьих, степень детализации запрашиваемой информации не позволяет ее представить, поскольку принятые форматы данных в разных странах отличаются существенным образом.

В 2019 г. начинается работа по сбору данных о природном облучении населения. Деятельность комитета в этом направлении будет реализована в подготовке вопросника по природному облучению и созданию экспертной рабочей группы для анализа поступающей информации, включая облучение населения техногенными источниками. Учитывая особенности облучения населения разных стран природными источниками облучения, нет уверенности в получении достоверных оценок. Обсуждается создание мирового атласа природной радиоактивности на базе имеющихся информационных систем.

### **Обсуждение будущей программы работ Комитета**

На предыдущей 65-ой сессии НКДАР ООН было принято решение об образовании специальной экспертной группы по направлению «Эффекты и механизмы радиационного воздействия» с целью разработать проект программы работы Комитета в 2020–2024 гг. В соответствии с принятым решением в Бюро были поданы кандидатуры в состав данной группы. После рассмотрения всех кандидатов Бюро сформировало следующий состав специальной экспертной группы: председатель – П. Якоб (Германия), репортер – А. Аувинен (Финляндия), члены группы: Ж.Р. Жордан и Л. Лебарон-Якобс (Франция), К. Озаса (Япония), К.М. Сеонг (Республика Корея), А.В. Аклеев (Российская Федерация), С. Буффлер (Великобритания) и Д. Пауэлл (США).

С информацией о деятельности специальной экспертной группы выступил ее председатель П. Якоб. Он сообщил, что группа провела пять совещаний по Интернету с обсуждением текущих проектов и потенциальных проектов, выполнение которых планируется в 2020–2024 гг. Группа разработала пять критериев, использование которых позволит внести объективность в расстановку очередности выполнения проектов:

- соответствие стратегическим приоритетным областям, входящим в сферу ответственности НКДАР ООН;
- актуальность;
- качество и количество новой информации;
- время, прошедшее после последней публикации по данной тематике;
- дублирование выполняемых проектов.

В процессе работы члены группы подготовили 12 потенциальных проектов, из которых отобрали четыре приоритетных проекта, которые были рекомендованы Комитету для исполнения в 2020–2024 гг. Проект по влиянию радиации на развитие заболеваний системы кровообращения был оценен как наиболее приоритетный, и было предложено Комитету его инициировать в 2020 г. В группу, обозначенную как проекты с высоким приоритетом, отнесены следующие три проекта: «Заболевания нервной системы» с началом выполнения в 2021 г.; «Помутнение хрусталика глаза» с началом выполнения в 2022 г. и «Последствия воздействия на иммунную систему» с началом выполнения в 2023 г.

В группу со средним приоритетом отнесены четыре проекта: «Последствия облучения эндокринной системы», «Острая лучевая болезнь», «Генетические эффекты», «Радиационное воздействие атомной энергетики на биоту». Время начала выполнения этих проектов относится на период после 2024 г.

В группу с низким приоритетом помещен проект «Заболевания органов дыхания». Несмотря на то, что в последнее время вышел ряд публикаций по этой тематике, качество и количество новой информации оценивается как незначительное.

При обсуждении результатов работы группы представитель Аргентины А. Гонзалес выразил мнение, что проект «Острая лучевая болезнь» должен иметь более высокий рейтинг и его следует отнести к наиболее приоритетным проектам. Председатель специальной группы экспертов П. Якоб ответил, что лично он этот проект также отнес к группе с высоким приоритетом, но общее мнение всей группы было несколько иное. Тем не менее, в заключение обсуждения председатель заседания Ж. Хирч (Австралия) предложила экспертной группе еще раз обсудить расставленные приоритеты будущим проектам с учетом высказанных замечаний на данной сессии. Председатель констатировала общее мнение Комитета, что специальная экспертная группа отлично справилась с поручением по определению списка будущих проектов. Поскольку мандат этой группы заканчивался на данной сессии, Комитет проголосовал за продление этого мандата еще на год до следующей 67-ой сессии НКДАР ООН. Принято решение создать аналогичную группу по источникам облучения и дозам для подготовки предложений в программу будущих исследований Комитета.

### **Заключение**

С 10 по 14 июня 2019 г. в Вене прошла 66-я сессия НКДАР ООН, на которой были обсуждены 8 научных отчетов, программа будущих исследований и организационные вопросы деятельности Комитета. По результатам обсуждения принято решение закончить подготовку документов R.733 «Оценка отдельных микробиологических эффектов и прогнозируемых ри-

сков от радиационного воздействия» и R.736 «Рак легкого от облучения радоном» в текущем году. По другим отчетам работа продолжится.

Отчеты по научным документам R.734 «Оценка облучения пациентов от медицинских источников ионизирующего излучения» и R.735 «Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения» планируются Комитетом к опубликованию в 2020 г. Окончательный срок представления информации о профессиональном и медицинском облучении населения – 30 сентября 2019 г. Комитет планирует создание экспертной группы по анализу и оценке облучения населения природными и техногенными источниками

облучения. Комитет принял решение продлить полномочия специальной группы Комитета по эффектам и механизмам действия радиации на следующий год и создать вторую специальную группу по источникам и уровням облучению человека. Следующая сессия НКДАР ООН запланирована на 13–17 июля 2020 г.

**Для цитирования:** Уйба В.В., Аклеев А.В., Азизова Т.В., Иванов В.К., Карпикова Л.А., Киселев С.М., Михеенко С.Г., Романов С.А., Тахауов Р.М., Усольцев В.Ю., Шинкарев С.М. Итоги 66-й сессии научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 10–14 июня 2019 г.) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 81–88.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-81-88

Chronicle

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 5. P. 81–88

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-81-88

### Results of the 66-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 10–14 June, 2019)

V.V. Uyba<sup>1</sup>, A.V. Akleyev<sup>2,3</sup>, T.V. Azizova<sup>4</sup>, V.K. Ivanov<sup>5</sup>, L.A. Karpikova<sup>1</sup>, S.M. Kiselev<sup>6</sup>, S.G. Mikheyenko<sup>7</sup>, S.A. Romanov<sup>4</sup>, R.M. Takhaouov<sup>8,9</sup>, V.Yu. Usoltsev<sup>7</sup>, S.M. Shinkarev<sup>6</sup>

1. Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia; 2. Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia. E-mail: akleyev@urcrm.ru; 3. Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia; 4. Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, Russia; 5. A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia; 6. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia; 7. State Atomic Energy Corporation “ROSATOM”, Moscow, Russia; 8. Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia; 9. Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

V.V. Uyba – Head of the Medical and Biological Agency, Dr. Sci. Med., Prof.; A.V. Akleyev – Director, Dr. Sci. Med., Prof.; T.V. Azizova – Deputy Director, PhD Med.; V.K. Ivanov – Deputy Director, Dr. Sci. Tech., Prof., Corr. Member of RAS; L.A. Karpikova – Head of Dep.; S.M. Kiselev – Head of Lab., PhD Biol.; S.G. Mikheyenko – Section Head of State Atomic Energy Corporation “ROSATOM”, PhD Phys.-Math.; S.A. Romanov – Director, PhD Biol.; R.M. Takhaouov – Director, Dr. Sci. Med., Prof.; V.Yu. Usoltsev – Chief Specialist; S.M. Shinkarev – Head of Dep., Dr. Sci. Tech.

#### Abstract

The current paper is devoted to the outcomes of the 66-th UNSCEAR Session which took place in Vienna during 10–14 June 2018. Within the framework of the meetings of the Working Group and subgroups the documents on the following projects were discussed:

- R.733. Evaluation of selected health effects and inference of risk due to radiation exposure.
- R.734. Evaluation of medical exposures to ionizing radiation.
- R.735. Evaluation of occupational exposures to ionizing radiation.
- R.736. Lung cancer from exposure to radon.
- R.737. Biological mechanisms relevant for the inference of cancer risks from low-dose radiation.
- R.738. Levels and effects of radiation exposure due to the accident at the Fukushima Daiichi nuclear power station: implications of information published since the 2013 UNSCEAR report.
- R.739. Second primary cancer after radiotherapy.
- R.740. Epidemiological studies of radiation and cancer.

The Committee also discussed: the future research program; report to the UN General Assembly; implementation of a strategy plan to improve collection, analysis and dissemination of data on radiation exposure; public outreach activity including the strategy for the period 2020–2024.

**Key words:** UNSCEAR, 66-th Session, low doses, biological effects, epidemiology, medical exposure, occupational exposure

Article received: 07.08.2019. Accepted for publication: 09.08.2019

#### REFERENCES

1. Occupational intakes of radionuclides: Part 1. ICRP Publication 130. Ann ICRP 44(2), Elsevier Ltd., 2015. ICRP, 2015.
2. Effects of Ionizing Radiation. Volume II: Scientific Annexes C, D and E. UNSCEAR 2006. Report, New York, 2009.
3. Health Effects of Exposure to Radon. Committee on Health Risks of Exposure to Radon, BEIR VI. National Academy Press, Washington, D.C., 1999.
4. Tomasek L, Rogel A, Tirmarche M, Mitton N, Laurier D. Lung cancer in French and Czech uranium miners: Radon-associated risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. Radiat Res. 2008;169(2):125-37. DOI: 10.1667/RR0848.1.
5. Walsh L, Tschense A, Schnelzer M, Dufey F, Grosche B, Kreuzer M. The influence of radon exposures on lung cancer mortality in German uranium miners, 1946–2003. Radiat Res. 2010;173(1): 79-90. DOI: 10.1667/RR1803.1.
6. Rühm W, Eidemüller M, Kaiser JC. Biologically-based mechanistic models of radiation-related carcinogenesis applied to epidemiological data. Int J Radiat Biol. 2017;1093-117. DOI: 10.1080/09553002.2017.1310405.

**For citation:** Uyba VV, Akleyev AV, Azizova TV, Ivanov VK, Karpikova LA, SM Kiselev, SG Mikheyenko, Romanov SA, Takhaouov RM, Usoltsev VYu, Shinkarev SM. Results of the 66-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 10–14 June, 2019). Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(5):81-8. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-81-88