

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**

**№ 6**

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., проф., член-корр. РАН, зам. главного редактора;  
М.К. Сневе – PhD, Норвегия; С.И. Ткачев – д.м.н., проф.; И.Е. Тюрин – д.м.н., проф.;  
П. Урингтон – PhD, проф., США; Б.Н. Фаунтес – PhD, США;  
Н.К. Шандала – д.м.н.; А.В. Шафиркин – д.б.н.; С.М. Шинкарев – д.т.н.

## Редакционный совет:

С.С. Алексанин – д.м.н., проф., Санкт-Петербург; М.И. Балонов – д.б.н., проф., Санкт-Петербург;  
А.Х. Гонзалес – академик, представитель НКДАР ООН, член МАГАТЭ, Аргентина; М.В. Забелин – д.м.н., проф.;  
В.К. Иванов – д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Л.А. Ильин – д.м.н., проф., академик РАН;  
П.К. Казымбет – д.м.н., проф., Казахстан; Н.М. Оганесян – д.м.н., проф., Армения;  
М. Пинак – член МАГАТЭ; А.В. Рожко – д.м.н., доцент, Белоруссия; В.А. Саенко – д.б.н., ассоциированный проф., Япония

**Все статьи в журнале печатаются бесплатно**

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 04.12.2019. Формат 60 × 88/8  
Печать офсетная. 12,0 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., Prof., Corresponding Member of  
RAS, Deputy Chief Editor; M. K. Sneve – Norway; S. I. Tkachev – Dr. Sci. Med., Prof.; I. E. Tyurin – Dr. Sci. Med., Prof.;  
P. Wrington USA; B. N. Fountas – USA; N. K. Shandala – Dr. Sci. Med.; A. V. Shafirkin – Dr. Sci. Biol.; S. M. Shinkarev – Dr. Sci. Tech.

## Editorial Council:

S. S. Aleksanin – Dr. Sci. Med., Prof.; 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. Il'yin – 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 04.12.2019. Format 60 × 88/8  
Offset printing. 12,0 printed sheets. 1000 copies. Order #  
Printed by SRC-FMBC.  
123182, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

## СОДЕРЖАНИЕ № 6 – 2019

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| РАДИАЦИОННАЯ<br>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ      | 5 <b>Анализ статистических связей смертности от злокачественных новообразований с дозой облучения радионуклидами населения регионов, загрязненных вследствие аварии на ЧАЭС</b><br><i>А.И. Горский, М.А. Максютов, К.А. Туманов, О.К. Власов, Е.В. Кочергина, Н.С. Зеленская, С.Ю. Чекин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн, В.К. Иванов</i>   |
| РАДИАЦИОННАЯ<br>БИОЛОГИЯ           | 12 <b>Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции</b><br><i>А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, М.В. Калинина, А.П. Бирюков, Е.М. Ласточкина, Д.В. Молодцова, А.А. Вайнсон</i>   |
| РАДИАЦИОННАЯ<br>БЕЗОПАСНОСТЬ       | 25 <b>Концептуальный подход к созданию комплексной системы противорадиационной защиты в условиях воздействия высокодозных полей ионизирующего излучения</b><br><i>В.Ю. Соловьев, А.Ю. Бушманов, В.В. Зорин, М.И. Грачев</i><br>31 <b>Issues of Safety and Civil Liability Insurance for Nuclear Damage from Small Nuclear Power Plants</b><br><i>V.F. Demin, A.A. Golosnaya, S.A. Korolev, V.P. Kuznetsov, V.I. Makarov, V.M. Shmelev</i><br>37 <b>К вопросу категорирования угроз радиологического терроризма</b><br><i>М.И. Грачев, Ю.А. Саленко, Г.П. Фролов, Б.Б. Мороз</i> |
| НЕИОНИЗИРУЮЩЕЕ<br>ИЗЛУЧЕНИЕ        | 44 <b>Влияние общего воздействия слабого низкочастотного вихревого магнитного поля на систему естественной противоопухолевой резистентности организма</b><br><i>Ю.Л. Рыбаков, В.М. Гукасов, Ю.П. Козлов</i>   |
| ЛУЧЕВАЯ<br>ДИАГНОСТИКА             | 51 <b>Нарушение кровообращения в легких и развитие хронической дыхательной недостаточности у пациентов с обычной интерстициальной пневмонией</b><br><i>В.П. Золотницкая, В.И. Амосов, А.А. Сперанская, А.В. Тишков, В.А. Ратников</i>   |
| ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ                    | 57 <b>О выборе соотношения доз нейтронов и фотонов при нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований</b><br><i>В.А. Лисин</i><br>64 <b>Метод количественной оценки размера и плотности опухоли при адаптивной лучевой терапии по КТ-изображениям</b><br><i>И.М. Лебедеенко, Б.М. Гавриков, Т.Н. Борисова</i>   |
| ОБЗОР                              | 70 <b>Анализ состояния радионуклидного обеспечения позитронной эмиссионной томографии</b><br><i>А.В. Хмелев</i><br>82 <b>Позитронная эмиссионная томография с рубидием-82 в исследованиях перфузии миокарда</b><br><i>И.А. Знаменский, А.К. Кондаков, Д.Ю. Мосин, П.А. Никитин, А.В. Созыкин, А.М. Филимонова, М.М. Берегов</i>   |
| В ПОМОЩЬ<br>ПРАКТИЧЕСКОМУ<br>ВРАЧУ | 88 <b>Эндоваскулярная эмболизация гастродуоденальной артерии при ее панкреатогенной аррозии: клинический случай</b><br><i>М.В. Попов, С.Э. Восканян, А.П. Дунаев, А.Н. Башков, М.С. Аронов, В.С. Рудаков, А.С. Касумьян, В.Н. Мальцев, О.В. Кузнецова</i>   |
| ЮБИЛЕЙ                             | 91 <b>70 лет научной деятельности Ю.Г. Григорьева</b>   |
| БИБЛИОГРАФИЯ                       | 94 <b>Указатель статей, опубликованных в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2019 году</b>   |

## CONTENTS No. 6 – 2019

|                           |    |  |
|---------------------------|----|--|
| RADIATION<br>EPIDEMIOLOGY | 5  | <b>Analysis of Statistical Correlation between Radiation Dose and Cancer Mortality among the Population Residing in Areas Contaminated with Radionuclides after the Chernobyl Nuclear Power Station</b><br><i>A.I. Gorski, M.A. Maksutov, K.A. Tumanov, O.K. Vlasov, E.V. Kochergina, N.S. Zelenskaya, S.Yu. Chekin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin, V.K. Ivanov</i> |
| RADIATION BIOLOGY         | 12 | <b>Strength of Association. Report 2. Graduations of Correlation Size</b><br><i>A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, E.S. Zubenkova, M.V. Kalinina, A.P. Biryukov, E.M. Lastochkina, D.V. Molodtsova, A.A. Wainson</i>  |
| RADIATION SAFETY          | 25 | <b>Conceptual Approach to Creating a Complex System of Radiation Protection in the Conditions of Influence of High-Dose Fields of Ionizing Radiation</b><br><i>V.Yu. Soloviev, A.Yu. Bushmanov, V.V. Zorin, M.I. Grachev</i>   |
|                           | 31 | <b>Issues of Safety and Civil Liability Insurance for Nuclear Damage from Small Nuclear Power Plants</b><br><i>V.F. Demin, A.A. Golosnaya, S.A. Korolev, V.P. Kuznetsov, V.I. Makarov, V.M. Shmelev</i>  |
|                           | 37 | <b>On the Categorization of Radiological Terrorism Threats</b><br><i>M.I. Grachev, Yu.A. Salenko, G.P. Frolov, B.B. Moroz</i>  |
| NON-IONIZING<br>RADIATION | 44 | <b>Effect of General Impact of Weak Low Frequency Vortex Magnetic Field on the System of Natural Antitumor Resistance of the Body</b><br><i>Yu.L. Rybakov, V.M. Gukasov, Y.P. Kozlov</i>   |
| DIAGNOSTIC<br>RADIOLOGY   | 51 | <b>Of Circulatory Disorders in the Lungs with the Development of Chronic Respiratory Failure in Patients with Common Interstitial Pneumonia</b><br><i>V.P. Zolotnitskaia, V.I. Amosov, A.A. Speranskaia, A.V. Tishkov, V.A. Ratnikov</i>   |
| RADIATION THERAPY         | 57 | <b>On the Selection of the Neutron to Photon Dose Ratio in Neutron-Photon Therapy for Cancer</b><br><i>V.A. Lisin</i>  |
|                           | 64 | <b>Method of Quatitative Evaluation of the Size and Density of the Tumor During Adaptive Radiotherapy Using CT Images</b><br><i>I.M. Lebedenko, B.M. Gavrikov, T.N. Borisova</i>   |
| REVIEW                    | 70 | <b>Analysis of Positron Emission Tomography Providing with Radionuclides</b><br><i>A.V. Khmelev</i>  |
|                           | 82 | <b>Positron Emission Tomography with Rubidium-82 in Myocardial Perfusion Imaging</b><br><i>I.A. Znamenskiy, A.K. Kondakov, D.Yu. Mosin, P.A. Nikitin, A.V. Sozykin, A.M. Filimonova, M.M. Beregov</i>  |
| MEDICAL PRACTICE<br>ISSUE | 88 | <b>Endovascular Embolization of Gastroduodenal Artery in its Pancreatogenous Arrosia: a Clinical Case</b><br><i>M.V. Popov, S.E. Voskanyan, A.P. Dunaev, A.N. Bashkov, M.S. Aronov, V.S. Rudakov, A.S. Kasum'yan, V.N. Mal'tsev, O.V. Kuznetsova</i>   |
| JUBILEE                   | 91 | <b>70 years of scientific activity of Professor Yu.G. Grigoriev</b>  |
| BIBLIOGRAPHY              | 94 | <b>Index of papers, published in 2019 issues of Medical Radiology and Radiation Safety Journal</b>   |

**А.И. Горский<sup>1</sup>, М.А. Максюттов<sup>1</sup>, К.А. Туманов<sup>1</sup>, О.К. Власов<sup>1</sup>, Е.В. Кочергина<sup>1</sup>, Н.С. Зеленская<sup>1</sup>,  
С.Ю. Чекин<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>2</sup>, В.К. Иванов<sup>1</sup>**

## **АНАЛИЗ СТАТИСТИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С ДОЗОЙ ОБЛУЧЕНИЯ РАДИОНУКЛИДАМИ НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНОВ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС**

1. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск. E-mail: gorski@nrer.ru;  
2. Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Москва

А.И. Горский – в.н.с., к.т.н.; М.А. Максюттов – зав. отделом, к.т.н.; К.А. Туманов – зав. лабораторией, к.б.н.;  
О.К. Власов – зав. лабораторией, д.т.н.; Е.В. Кочергина – зав. лаб., к.м.н.; Н.С. Зеленская – н.с.; С.Ю. Чекин – зав. лаб.;  
С.А. Иванов – директор, д.м.н., проф. РАН; А.Д. Каприн – ген. директор, д.м.н., проф., акад. РАН;  
В.К. Иванов – зам. директора по научной работе, д.т.н., проф., чл.-корр. РАН

### **Реферат**

**Цель:** Радиационно-эпидемиологическая классификация причин смерти от злокачественных новообразований (ЗНО) населения наиболее загрязненных радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС районов Брянской, Калужской, Тульской и Орловской областей, с использованием метода статистических связей.

**Материал и методы:** В анализе использованы данные по смертности от ЗНО за период наблюдения 1993–2017 гг., накопленные в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (НРЭР). Число умерших мужчин за период наблюдения – 30771 человек (5407 смертей от ЗНО), женщин – 29033 человека (3472 смертей от ЗНО). Анализ статистических связей доз облучения и диагнозов причин смерти проведен методами Data Mining, свободными от априорных предположений о вероятностных распределениях доз и времени постановки диагнозов. Для анализа использованы таблицы сопряженности случаев смерти в двух дозовых категориях (группа 0 – до 0,014 Зв; группа 1 – 0,014+ Зв) и в трех возрастных группах (группа 0 – до 17 лет; группа 1 – 18–60 лет; группа 2 – 60+ лет). В анализе использована индивидуальная эффективная доза, накопленная до 1993 г. (около 90 % от дозы, накопленной к 2017 г.). Средняя эффективная доза равна 0,024 Зв.

**Результаты:** Для населения четырех наиболее загрязненных вследствие аварии на ЧАЭС областей РФ не выявлено статистически значимых связей причин смерти от ЗНО с дозой облучения ни для всего класса ЗНО, ни для трёхзначных рубрик МКБ-10 внутри этого класса. Статистически значимые связи с дозой облучения наблюдались для отдельных диагнозов причин смерти: среди мужского населения – для ЗНО желудка неуточненной локализации (С16.9) и для ЗНО поджелудочной железы неуточнённое (С25.9); для женского населения – для ЗНО желудка неуточненной локализации (С16.9) и для ЗНО бронхов или легкого неуточненной локализации (С34.9). Эти диагнозы причин смерти в первую очередь должны быть предметом более чувствительного и специфичного радиационно-эпидемиологического анализа, учитывающего возможные мешающие и смещающие факторы.

**Заключение:** Представленная методика определяет первоочередные направления исследований для более точного радиационно-эпидемиологического анализа зависимостей доза–эффект среди населения, проживающего на территориях, загрязнённых радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС. Методика и результаты её использования могут быть полезны в работе экспертных советов по установлению причинной связи заболевания (смерти) с воздействием техногенных факторов.

**Ключевые слова:** население, авария на ЧАЭС, загрязнение радионуклидами, смертность, злокачественные новообразования, доза облучения, радиационный риск, статистические связи, таблицы сопряженности, отношение шансов

Поступила: 11.04.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

### **Введение**

После аварии на ЧАЭС большие группы населения России подверглись облучению радионуклидами – ликвидаторы последствий аварии (ликвидаторы) и население, проживающее на загрязнённых территориях. Медико-дозиметрическая информация об облученных людях накапливается в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (НРЭР) и служит базисом для исследования воздействия облучения на здоровье населения России. Аккумулированные данные этих исследований представлены в [1]. В основном, эти исследования касались состояния здоровья ликвидаторов и анализа связи рака щитовидной железы с дозой облучения среди населения регионов, загрязнённых радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС.

Целью данной работы является радиационно-эпидемиологическая классификация причин смерти от злокачественных новообразований (ЗНО) среди населения наиболее загрязнённых радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС районов Брянской, Калужской, Тульской и Орловской областей, с использованием непараметрического метода статистических связей, для

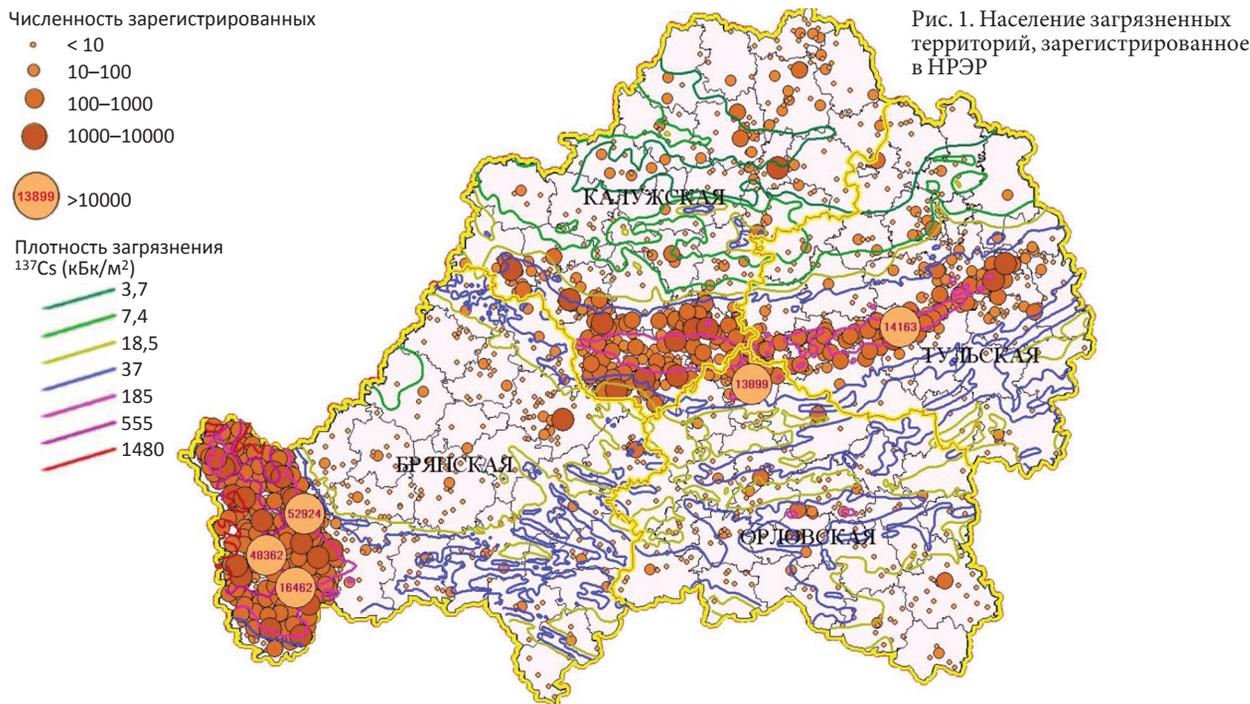
выявления первоочередных направлений исследования зависимостей доза–эффект радиационно-эпидемиологическими методами, учитывающими возможные мешающие и смещающие факторы.

### **Материал и методы**

#### **Общее описание когорты**

В настоящее время в НРЭР зарегистрировано 357386 жителей Брянской, Калужской, Тульской и Орловской областей, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. На рис. 1 приведена карта загрязнённости территорий радионуклидами и численности населения, проживающего на этих территориях.

В анализе использованы данные о случаях смерти за период наблюдения 1993–2017 гг., накопленные в НРЭР. Число умерших мужчин за период наблюдения 30771 человек (5407 смертей от ЗНО), женщин – 29033 человека (3472 смертей от ЗНО). Начало наблюдения 1993 г. было выбрано для учета минимального латентного периода индукции радиогенных раков.



Все случаи смерти были разделены на две дозовые категории (группа 0 – до 0,014 Зв и группа 1 – 0,014+ Зв) и три возрастных категории (группа 0 – до 17 лет; группа 1 – 18–60 лет; группа 2 – 60+ лет).

В данной статье индивидуальная эффективная доза, рассчитанная в соответствии с МУ 2.6.1.579–96, условно принята в качестве меры радиационного воздействия для целей категоризации населения по дозе.

В анализе использованы значения эффективной дозы, накопленной до 1993 г. (около 90 % от дозы, накопленной к 2017 г.). Максимальная доза среди мужчин 0,232 Зв, максимальная доза среди женщин 0,424 Зв. Средняя эффективная доза равнялась 0,024 Зв.

Основные характеристики рассматриваемой когорты приведены на рис. 2, 3. На рис. 2 приведено возрастное распределение случаев смерти, на рис. 3 – распределение по возрасту случаев смерти от ЗНО.

Максимум смертей от всех причин наблюдается в возрасте 65–75 лет для мужчин и 75–85 лет для женщин. Для ЗНО максимумы наблюдаются в возрасте 60–70 лет для мужчин и 65–80 лет для женщин.

Максимумы числа случаев смертей от всех причин в отличие от максимумов числа смертей от ЗНО смещены вправо, в сторону больших возрастов.

На рис. 4, 5 приведено распределение случаев смерти по дозе облучения.

Метод реконструкции эффективных доз на территориях указанных областей и их значения представлены в [2, 3].

**Статистический метод анализа**

Для анализа использовался программный модуль из пакета статистических программ «Статистика» [4] под названием Sequence, Association, and Link Analysis [4–7], который позволяет реализовать один из методов интеллектуального анализа данных – «Анализ последовательности, ассоциации и связи». Модуль определяет ассоциативные связи переменных, их временные последовательности и кластеры без априорных предположений о законах распределения переменных. Ниже приведены основные термины, используемые в этих методах анализа.

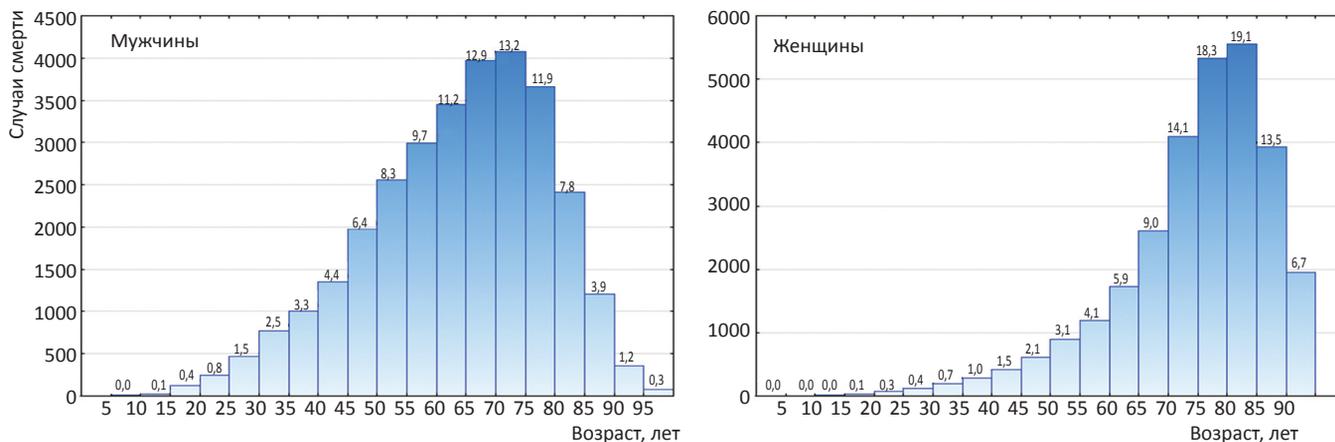


Рис. 2. Распределение случаев смерти (все причины) по возрасту на момент смерти, %

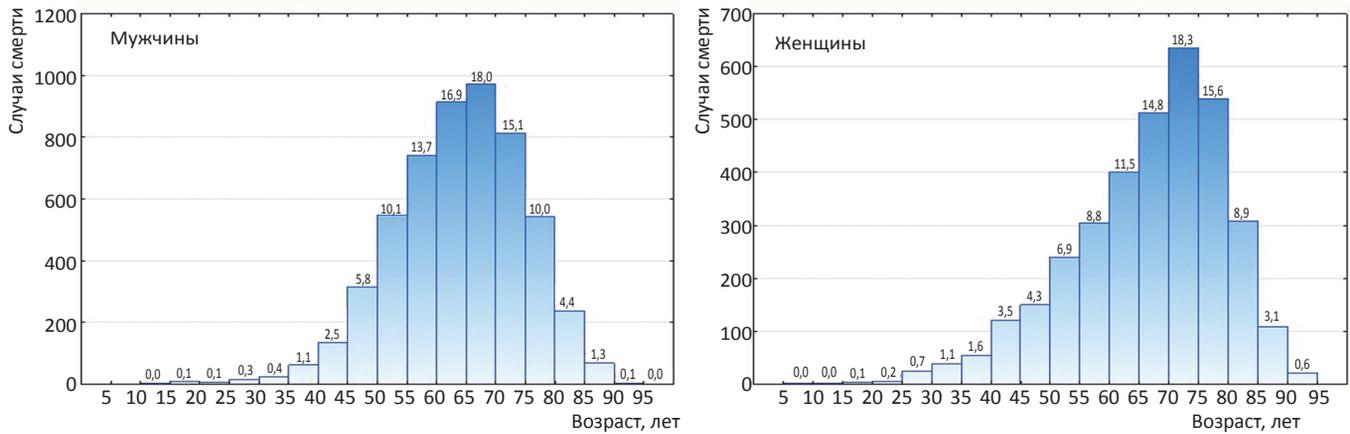


Рис. 3. Распределение случаев смерти от ЗНО по возрасту на момент смерти, %

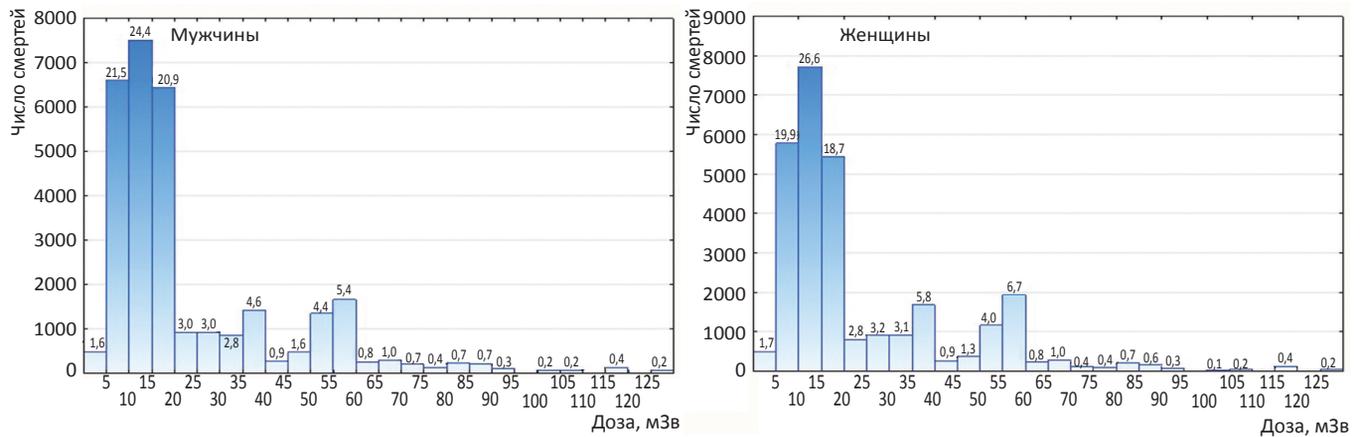


Рис. 4. Распределение случаев смерти (все причины) от дозы облучения, %

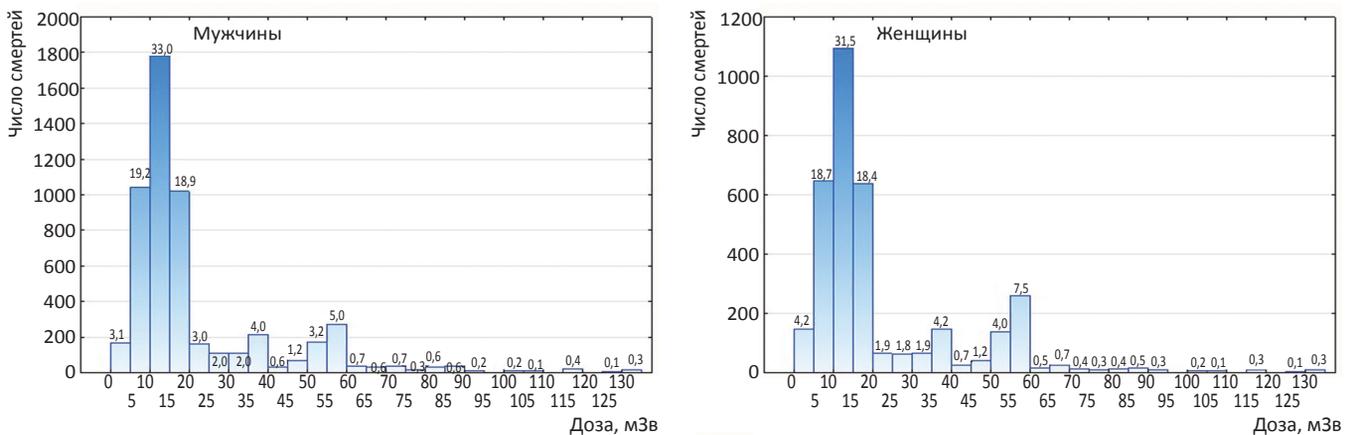


Рис. 5. Распределение случаев смерти от ЗНО по дозе облучения, %

Транзакция (*Transaction*) в контексте данной задачи – дозовая группа, возрастная группа, диагноз смерти и доза на одного умершего члена когорты.

Поддержка (*Support – sup*) – отношение числа транзакций (числа членов когорты), содержащих определенный набор данных (набор доз, возрастов и диагнозов смерти), к общему количеству транзакций (в данном случае умерших членов когорты). Например, Поддержка набора данных, состоящих всего из двух элементов данных, *A* и *C*, является отношением числа транзакций, содержащих элементы *A* и *C*, к общему числу транзакций, т.е. совместной вероятностью

событий вхождения элементов *A* и *C*,  $P(A,C)$ , в набор данных.

Достоверность (*Confidence – conf*) показывает вероятность осуществления правила, что из наличия в транзакции (*y* члена когорты) набора *A* следует наличие в ней набора *C*:  $Confidence (if A \rightarrow C) = Support(A,C) / Support(A)$ . «Достоверность» в данном контексте представляет собой условную вероятность *C* при условии *A*,  $P(C|A) = P(A,C) / P(A)$ . Достоверность правила не является достаточной характеристикой для использования правила на практике.

Полезность правила (*lift*) определяется как  $lift (if A \rightarrow C) = Confidence (if A \rightarrow C) / Support(C) = P(AC) / (P(A) \times P(C))$ .

Из этого определения следует, что если  $lift = 1$ , то события  $A$  и  $C$  независимы, и статистическая связь  $A$  и  $C$  отсутствует. Чем больше величина  $lift$ , тем больше мера статистической связи  $A$  и  $C$ , и тем более полезно правило связи. Критерием полезности правила считается условие  $lift > 1$ .

Для определения статистической значимости правила используем вероятности  $Support$  ( $sup$ ),  $Confidence$  ( $conf$ ), меру связи  $lift$ , таблицы сопряженности  $2 \times 2$  и статистику  $\chi^2$ :

$$\chi^2 = \sum_{0 \leq i, j \leq 1} \frac{(O_{i,j} - E_{i,j})^2}{E_{i,j}}, \quad (1)$$

где  $O_{i,j}$  и  $E_{i,j}$  – наблюдаемые и ожидаемые частоты в ячейке  $(i, j)$  таблицы сопряженности  $2 \times 2$  соответственно.

При расчете статистики  $\chi^2$  для пары переменных необходимо создать две таблицы (табл. 1, 2) сопряженности наблюдаемых ( $O$ ) и ожидаемых значений ( $E$ ).

Табл. 1 представляет наблюдаемые частоты, имеет четыре ячейки, соответствующие четырем возможным комбинациям событий  $A$  и  $C$ . Черта над переменной означает отсутствие события, или событие, дополнительное по отношению ко всему множеству рассматриваемых событий. Например, когда групповая переменная доза, как в данном исследовании, может принимать два значения – 0 и 1. Если событие  $A$  будет обозначать наличие члена когорты дозы в группе 1, то дополнительное к нему событие  $\bar{A}$  – дозы в группе 0. Если событие  $C$  будет обозначать определенный диагноз смерти у члена когорты, то дополнительное к нему событие  $\bar{C}$  – отсутствие данного диагноза.

В табл. 2 приведены ожидаемые ( $E$ ) частоты для статистически независимых событий  $A$  и  $C$ .

Согласно определениям  $sup$ ,  $conf$  и  $lift$ :

$$\begin{aligned} P(A \cap C) &= sup; \quad P(A) = \frac{sup}{conf}; \quad P(C) = \frac{conf}{lift}; \\ P(A \cap \bar{C}) &= P(A) - P(A \cap C) = \frac{sup}{conf} - sup, \\ P(\bar{A} \cap C) &= P(C) - P(A \cap C) = \frac{conf}{lift} - sup, \\ P(\bar{A} \cap \bar{C}) &= 1 - P(A \cap C) - P(\bar{A} \cap C) = \\ &= 1 - \frac{sup}{conf} - \frac{conf}{lift} + sup. \end{aligned} \quad (2)$$

Подставив значения вероятностей в табл. 1, 2 и формулу (1), получим выражение для статистики  $\chi^2$  через вероятности  $sup$ ,  $conf$  и меру связи  $lift$ .

$$\chi^2 = n \cdot (lift - 1)^2 \cdot \frac{sup \cdot conf}{(conf - sup) \cdot (lift - conf)}. \quad (3)$$

Таблица 1

Таблица сопряженности для наблюдаемых частот

|           |                             |                                   |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------------|
|           | C                           | $\bar{C}$                         |
| A         | $n \cdot P(A \cap C)$       | $n \cdot P(A \cap \bar{C})$       |
| $\bar{A}$ | $n \cdot P(\bar{A} \cap C)$ | $n \cdot P(\bar{A} \cap \bar{C})$ |

Таблица 2

Таблица сопряженности для ожидаемых частот

|           |                                 |                                       |
|-----------|---------------------------------|---------------------------------------|
|           | C                               | $\bar{C}$                             |
| A         | $n \cdot P(A) \cdot P(C)$       | $n \cdot P(A) \cdot (1 - P(C))$       |
| $\bar{A}$ | $n \cdot (1 - P(A)) \cdot P(C)$ | $n \cdot (1 - P(A)) \cdot (1 - P(C))$ |

Табл. 1 сопряженности для наблюдаемых частот позволяет оценить отношение шансов ( $OR$ , odds ratio), которое в случае редких заболеваний представляет приближенную оценку относительного риска. Получим выражение для  $OR$  через вероятности  $Support$  ( $sup$ ),  $Confidence$  ( $conf$ ), меру связи  $lift$ , табл. 1 и соотношения (3).

Согласно табл. 1, отношение шансов события  $C$  при условии события  $A$  к шансам события  $C$  равно:

$$OR = \frac{P(A \cap C) \cdot P(\bar{A} \cap \bar{C})}{P(\bar{A} \cap C) \cdot P(A \cap \bar{C})}. \quad (4)$$

После подстановки выражений для вероятностей (2) и упрощения получим:

$$OR = 1 + \frac{conf \cdot (1 - lift)}{(conf - 1) \cdot (conf - lift \cdot sup)}. \quad (5)$$

Для расчетов приближенного 95 %-го доверительного интервала (ДИ) оценки  $OR$  используем приближение [8]:

$$OR^{(\pm 1.96/\chi)}. \quad (6)$$

Задание граничных значений для Поддержки и Достоверности имеет практическое значение. Задание больших значений для нижней границы Поддержки приведет к выявлению очевидных связей переменных, имеющих большие частоты, задание малых значений позволит выявить скрытые, неочевидные связи.

В данном исследовании Поддержка задана в пределах 1–100 %, Достоверность – в пределах 1–100 %.

В анализе ассоциаций рассматриваются правила, в которых из наличия одного набора элементов, который трактуется как причина (или условие, в терминах вероятностного анализа), следует наличие другого набора элементов, который трактуется как вероятностное следствие. Строго говоря, в анализе рассматривается не причинно-следственные связи, а статистические.

В данном исследовании в качестве причины выбиралась дозовая группа свыше 14 мЗв, а в качестве следствия – диагноз смерти (класс, рубрика или диагноз) в определенной возрастной категории. Правила связи между дозой облучения, возрастом и диагнозом смерти считались статистически значимыми, если нижняя граница 95 %-го ДИ оценки  $OR$  величина  $low$  превышала единицу.

Данный подход уже был использован для анализа смертности ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [9].

## Результаты

Для всего класса ЗНО (все диагнозы ЗНО в совокупности) статистически значимые связи смертности с дозой не выявлены ни для мужского, ни для женского населения четырех исследованных областей РФ.

### Мужчины

В табл. 3 приведены оценки  $OR$  для причин смерти мужского населения от ЗНО по трёхзначным рубрикам МКБ-10 [10] с Полезностью ( $lift$ ) больше единицы в дозовой группе 1 (с большими дозами). Только в этом случае можно ожидать наличие дозовой зависимости причины смерти от дозы. Всего в заданных пределах Поддержки и Достоверности для первой дозовой груп-

пы выявлено 24 связи, из них Полезность больше единицы наблюдается только для 10 связей.

Прокомментируем обозначения в табл. 3. В первой колонке приведен фактор, связанный с причиной смерти, в данном случае дозовая группа 1, во второй – направление статистической связи, в третьей – в какой группе умерших появилась статистическая связь, в колонках 4–7 – значения параметров, необходимых для оценки *OR*, в колонках 8–9 – значение *OR* и нижний доверительный предел для *OR*. Напомним, что рассматриваются связи с Поддержкой (*support*) более 1 %.

В табл. 3 приведены следующие причины смерти мужского населения от ЗНО по трёхзначным рубрикам МКБ-10 с соответствующими локализациями: С64 – почка, С34 – бронхи, легкое, С25 – поджелудочная железа, С22 – печень, С18 – ободочная кишка, С16 – желудок.

Как следует из табл. 3, связи с дозой отдельных трёхзначных рубрик причин смерти от ЗНО статистически не значимы (нижняя 95 % доверительная граница *OR* меньше единицы). Тем не менее, следует отметить большое значение *OR* для ЗНО поджелудочной железы (рубрика С25), которое может стать статистически

значимым при увеличении периода наблюдения за когортой (с увеличением статистической мощности исследования).

В табл. 4 представлены статистические связи причин смерти мужского населения с дозой для отдельных диагнозов (полезность больше единицы в дозовой группе 1): С64.0 – ЗНО почки (кроме почечной лоханки), С34.0 – ЗНО главных бронхов, С25.9 – ЗНО поджелудочной железы неуточнённое, С22.9 – ЗНО печени неуточнённое, С16.0 – ЗНО кардии, С16.9 – ЗНО желудка неуточнённой локализации, С32.9 – ЗНО гортани неуточнённое, С15.9 – ЗНО пищевода неуточнённое. Всего выявлены 18 связей, из них 11 имеют Полезность больше единицы.

Согласно данным табл. 4, статистически значимые связи причин смерти мужского населения с дозой выявлены для двух диагнозов: С16.9 – ЗНО желудка неуточнённой локализации и С25.9 – ЗНО поджелудочной железы неуточнённое.

**Женщины**

В табл. 5 приведены оценки *OR* для причин смерти женского населения от ЗНО по трёхзначным рубрикам

Таблица 3

**Результаты оценки связи рубрик причин смерти от ЗНО с дозой облучения (мужчины)**

| 1         | 2   | 3              | 4       | 5          | 6     | 7     | 8     | 9     |
|-----------|-----|----------------|---------|------------|-------|-------|-------|-------|
| Body      | ==> | Head           | Support | Confidence | Lift  | xisq  | OR    | low   |
| dos_gr==1 | ==> | C64            | 0,012   | 0,026      | 1,118 | 1,549 | 1,251 | 0,879 |
| dos_gr==1 | ==> | C34            | 0,126   | 0,272      | 1,015 | 0,358 | 1,038 | 0,92  |
| dos_gr==1 | ==> | age_gr==1, C34 | 0,042   | 0,091      | 1,006 | 0,019 | 1,013 | 0,841 |
| dos_gr==1 | ==> | age_gr==2, C34 | 0,084   | 0,181      | 1,019 | 0,348 | 1,043 | 0,907 |
| dos_gr==1 | ==> | C25            | 0,021   | 0,045      | 1,141 | 3,712 | 1,31  | 0,995 |
| dos_gr==1 | ==> | age_gr==2, C25 | 0,013   | 0,028      | 1,158 | 2,887 | 1,35  | 0,955 |
| dos_gr==1 | ==> | C22            | 0,011   | 0,023      | 1,164 | 2,547 | 1,363 | 0,932 |
| dos_gr==1 | ==> | C18            | 0,017   | 0,038      | 1,009 | 0,014 | 1,017 | 0,767 |
| dos_gr==1 | ==> | age_gr==2, C18 | 0,014   | 0,029      | 1,034 | 0,16  | 1,068 | 0,774 |
| dos_gr==1 | ==> | age_gr==2, C16 | 0,059   | 0,128      | 1,04  | 1,038 | 1,088 | 0,925 |

Таблица 4

**Результаты оценки связи диагнозов причин смерти от ЗНО с дозой облучения (мужчины)**

| Body      | ==> | Head             | Support | Confidence | Lift  | xisq   | OR    | low   |
|-----------|-----|------------------|---------|------------|-------|--------|-------|-------|
| dos_gr==1 | ==> | C64.0            | 0,012   | 0,026      | 1,118 | 1,549  | 1,251 | 0,879 |
| dos_gr==1 | ==> | C34.0            | 0,126   | 0,272      | 1,015 | 0,358  | 1,038 | 0,920 |
| dos_gr==1 | ==> | age_gr==1, C34.0 | 0,042   | 0,091      | 1,006 | 0,019  | 1,013 | 0,841 |
| dos_gr==1 | ==> | age_gr==2, C34.0 | 0,084   | 0,181      | 1,019 | 0,348  | 1,043 | 0,907 |
| dos_gr==1 | ==> | C32.9            | 0,014   | 0,030      | 1,049 | 0,318  | 1,097 | 0,795 |
| dos_gr==1 | ==> | C25.9            | 0,013   | 0,027      | 1,404 | 14,966 | 2,179 | 1,468 |
| dos_gr==1 | ==> | C16.9            | 0,056   | 0,122      | 1,070 | 2,925  | 1,157 | 0,979 |
| dos_gr==1 | ==> | age_gr==2, C16.9 | 0,041   | 0,089      | 1,127 | 6,418  | 1,291 | 1,059 |
| dos_gr==1 | ==> | C16.0            | 0,013   | 0,029      | 1,077 | 0,747  | 1,157 | 0,832 |
| dos_gr==1 | ==> | C15.9            | 0,012   | 0,027      | 1,084 | 0,830  | 1,173 | 0,832 |

Таблица 5

**Результаты оценки связи рубрик смерти от ЗНО с дозой облучения (женщины)**

| Body       | ==> | Head           | Support | Confidence | Lift  | xisq  | OR    | low   |
|------------|-----|----------------|---------|------------|-------|-------|-------|-------|
| dose_gr==1 | ==> | age_gr==2, C56 | 0,014   | 0,031      | 1,005 | 0,003 | 1,01  | 0,687 |
| dose_gr==1 | ==> | age_gr==2, C34 | 0,022   | 0,046      | 1,054 | 0,413 | 1,112 | 0,804 |
| dose_gr==1 | ==> | age_gr==2, C20 | 0,023   | 0,050      | 1,089 | 1,155 | 1,19  | 0,867 |
| dose_gr==1 | ==> | age_gr==2, C18 | 0,028   | 0,060      | 1,065 | 0,753 | 1,136 | 0,852 |
| dose_gr==1 | ==> | age_gr==2, C16 | 0,065   | 0,141      | 1,039 | 0,717 | 1,088 | 0,895 |
| dose_gr==1 | ==> | age_gr==1, C50 | 0,031   | 0,066      | 1,037 | 0,279 | 1,076 | 0,82  |
| dose_gr==1 | ==> | C34            | 0,029   | 0,061      | 1,06  | 0,657 | 1,125 | 0,846 |
| dose_gr==1 | ==> | C20            | 0,030   | 0,064      | 1,124 | 2,83  | 1,278 | 0,96  |
| dose_gr==1 | ==> | C18            | 0,033   | 0,071      | 1,053 | 0,598 | 1,111 | 0,851 |
| dose_gr==1 | ==> | C16            | 0,079   | 0,169      | 1,000 | 0,000 | 1,001 | 0,838 |

Таблица 6

**Результаты оценки связи диагнозов причин смерти от ЗНО с дозой облучения (женщины)**

| Body       | ==> | Head             | Support | Confidence | Lift  | xisq  | OR    | low   |
|------------|-----|------------------|---------|------------|-------|-------|-------|-------|
| dose_gr==1 | ==> | age_gr==2, C34.9 | 0,016   | 0,035      | 1,193 | 3,357 | 1,448 | 0,974 |
| dose_gr==1 | ==> | age_gr==2, C25.9 | 0,010   | 0,022      | 1,139 | 1,162 | 1,302 | 0,806 |
| dose_gr==1 | ==> | age_gr==2, C20.0 | 0,022   | 0,048      | 1,083 | 0,960 | 1,175 | 0,851 |
| dose_gr==1 | ==> | age_gr==2, C16.9 | 0,047   | 0,101      | 1,138 | 5,628 | 1,327 | 1,050 |
| dose_gr==1 | ==> | age_gr==2, C16.0 | 0,010   | 0,022      | 1,139 | 1,162 | 1,302 | 0,806 |
| dose_gr==1 | ==> | C53.9            | 0,015   | 0,032      | 1,131 | 1,488 | 1,285 | 0,859 |
| dose_gr==1 | ==> | C50.9            | 0,056   | 0,120      | 1,048 | 0,911 | 1,107 | 0,898 |
| dose_gr==1 | ==> | age_gr==1, C50.9 | 0,022   | 0,046      | 1,136 | 2,385 | 1,303 | 0,931 |
| dose_gr==1 | ==> | C50.0            | 0,016   | 0,033      | 1,037 | 0,139 | 1,074 | 0,737 |
| dose_gr==1 | ==> | C34.9            | 0,020   | 0,043      | 1,186 | 3,948 | 1,432 | 1,005 |
| dose_gr==1 | ==> | C25.9            | 0,013   | 0,028      | 1,126 | 1,209 | 1,271 | 0,829 |
| dose_gr==1 | ==> | C20.0            | 0,029   | 0,062      | 1,126 | 2,799 | 1,283 | 0,958 |
| dose_gr==1 | ==> | C18.7            | 0,010   | 0,021      | 1,108 | 0,684 | 1,228 | 0,755 |
| dose_gr==1 | ==> | C16.9            | 0,056   | 0,120      | 1,095 | 3,380 | 1,221 | 0,987 |
| dose_gr==1 | ==> | C16.0            | 0,013   | 0,029      | 1,099 | 0,794 | 1,209 | 0,796 |

МКБ-10 с соответствующими локализациями: С56 – яичник, С34 – бронхи, легкое, С20 – прямая кишка, С18 – ободочная кишка, С50 – молочная железа, С16 – желудок. Всего выявлено 46 связей, из них 10 имеют Полезность больше единицы.

Для трёхзначных рубрик связи причин смерти женского населения с дозой облучения статистически не значимы.

В табл. 6 представлены статистические связи причин смерти женского населения с дозой для отдельных диагнозов (всего выявлено 47 связей, из них 15 имеют Полезность больше единицы): С34.9 – ЗНО бронхов или легкого неуточненной локализации, С25.9 – ЗНО поджелудочной железы неуточнённое, С20.0 – ЗНО прямой кишки С16.9 – ЗНО желудка неуточненной локализации, С16.0 – ЗНО кардии, С 53.9 – ЗНО шейки матки неуточненной части, С50.9 – молочной железы неуточненной части, С50.0 – соска и ареолы, С18.7 – сигмовидной кишки.

Согласно данным табл. 6, статистически значимые связи причин смерти женского населения с дозой выявлены для двух диагнозов: С16.9 – ЗНО желудка неуточненной локализации и С34.9 – ЗНО бронхов или легкого неуточненной локализации.

**Обсуждение**

Разработанная методика определения связи техногенного фактора (дозы) с его воздействием на здоровье (смертность) полезна как фильтр, определяющий набор гипотез о связи причины смерти с дозой, которые в первую очередь требуют более точного радиационно-эпидемиологического анализа с учётом возможных мешающих и смещающих факторов.

На первом этапе представленного подхода определяются связи для классов заболеваний, тем самым определяются большие группы людей, для которых эта связь проявляется, затем происходит уточнение на уровне рубрик и отдельных диагнозов при уменьшении численности соответствующих групп.

Основным преимуществом данной методики является анализ статистических связей не только на уровне классов и рубрик причин смерти, но и с учетом всей со-

вокупности отдельных диагнозов, что трудно реализуемо при обычном радиационно-эпидемиологическом анализе.

Численность групп, для которых выявлены значимые связи дозы с причиной смерти, невелики по численности (200–300 человек) и отдельные связи могут быть фиктивными, особенно для малых групп людей вследствие неучтенных факторов гетерогенности популяции.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что рассматриваемая популяция гетерогенна по величинам и направлению связи облучения с конкретными причинами смерти. Направление действия связей в обратном направлении (больше доза – меньше эффект) может вызвать смещение (bias) оценки изучаемого эффекта.

Данная методика представляется полезной для количественного определения связи техногенного фактора (в данном случае облучения) со смертностью и может быть полезна в работе экспертных советов по установлению причинной связи заболевания (смерти) с воздействием техногенного фактора.

**Выводы**

1. Для населения четырёх загрязненных после аварии на ЧАЭС областей РФ не выявлено статистически значимых связей причин смерти от ЗНО с дозой облучения ни для всего класса ЗНО, ни для трёхзначных рубрик МКБ-10 внутри этого класса.

2. Статистически значимые связи с дозой облучения наблюдались для отдельных диагнозов причин смерти: среди мужского населения – ЗНО желудка неуточненной локализации (С16.9) и ЗНО поджелудочной железы неуточнённое (С25.9); для женского населения – ЗНО желудка неуточненной локализации (С16.9) и ЗНО бронхов или легкого неуточненной локализации (С34.9). Эти диагнозы причин смерти в первую очередь должны быть предметом более чувствительного и специфического радиационно-эпидемиологического анализа, учитывающего возможные факторы гетерогенности, мешающие и смещающие факторы.

3. Представленная методика определяет первоочередные направления исследований для более точного

радиационно-эпидемиологического анализа зависимостей доза–эффект среди населения, проживающего на территориях, загрязнённых радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС.

Для цитирования: Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Власов О.К., Кочергина Е.В., Зеленская Н.С., Чекин С.Ю.,

Иванов С.А., Каприн А.Д., Иванов В.К. Анализ статистических связей смертности от злокачественных новообразований с дозой облучения радионуклидами населения регионов, загрязнённых вследствие аварии на ЧАЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 5–11.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-5-11

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 6. P. 5–11

Radiation Epidemiology

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-5-11

## Analysis of Statistical Correlation between Radiation Dose and Cancer Mortality among the Population Residing in Areas Contaminated with Radionuclides after the Chernobyl Nuclear Power Station

A.I. Gorski<sup>1</sup>, M.A. Maksjutov<sup>1</sup>, K.A. Tumanov<sup>1</sup>, O.K. Vlasov<sup>1</sup>, E.V. Kochergina<sup>1</sup>, N.S. Zelenskaya<sup>1</sup>, S.Yu. Chekin<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>2</sup>, V.K. Ivanov<sup>1</sup>

1. A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: gorski@nrer.ru;

2. National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

A.I. Gorski – Leading Researcher, PhD Tech.; M.A. Maksjutov – Head of Dep., PhD Tech.; K.A. Tumanov – Head of Lab., PhD Biol.; O.K. Vlasov – Head of Lab., Dr. Sci. Tech.; E.V. Kochergina – Head of Lab., PhD Med.; N.S. Zelenskaya – Researcher; S.Yu. Chekin – Head of Lab.; S.A. Ivanov – Director, Dr. Sci. Med., Prof.; A.D. Kaprin – General Director, Academician of RAS, Dr. Sci. Med., Prof.; V.K. Ivanov – Deputy Director for Science, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. Tech., Prof.

### Abstract

**Purpose:** To evaluate the evidence for the correlation between radiation exposure of the population following the Chernobyl accident and cancer mortality using statistical correlation.

**Material and methods:** Data on deaths and causes of death for the period between 1993 and 2017 were taken from the National Radiation Epidemiological Registry (NREER). The number of deaths in males is 30771 persons including 5407 cancer death, the number of deaths in females is 29033 persons including 3472 cancer death. For analysis of statistical correlation between radiation exposure and causes of death data mining algorithms free of a priori statements on probabilistic distributions of doses and diagnoses were used. Contingency tables of deaths in two dose groups: the group 0 – <0.014 Sv and the group 1 – ≥0.014 Sv; and in three age groups: group 0 – <17 years old, group 1 – 18–60 years old, group 2 – 60+ years old were used for analysis. About 90 % of individual effective doses were accumulated from 1986 till 1993. Mean effective dose is 0.024 Sv.

**Results:** For the population of four areas in the Russian Federation which are most contaminate after to accident on the CNPP significant association of all causes of death from cancer and for three-digit headings ICD-10 with an exposure dose was not found.

Statistically significant association between dose and pancreatic cancer (C25.9 ICD-10) and stomach cancer (C16.9) in males, stomach cancer (C16.9) and malignant neoplasms of bronchus and lungs (C34.9) in females was found. The association between dose and cancer death was demonstrated in 150–230 cases.

These diagnoses of causes of death first of all have to be a subject of more sensing and specific radiation and epidemiological analysis considering possible the confounding factors.

**Conclusion:** The presented method is exploratory in nature and can be used to find a direction of research necessary for making more accurate evaluation of epidemiological evidence for the correlation between dose and effect. The method may be useful for evaluation of the association between radiation exposure and pathological response (death).

**Key words:** population, Chernobyl accident, contamination by radionuclides, mortality, malignant neoplasms, radiation dose, radiation risk, statistical correlations, contingency tables, odds ratio

Article received: 11.04.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

### REFERENCES

- Ivanov VK, Kaprin AD, eds. Health effects of Chernobyl: prediction and actual data 30 years after the accident. Moscow: GEOS; 2015. 450 p. (in Russian).
- Brook GY, Bazjukin AB, Bratiliva AA, et al. Average effective exposure doses (accumulated for 1986–2016) of residents of the settlements of the Russian Federation carried to radiocontamination zones under the resolution of the Government of the Russian Federation of 08.10.2015 No. 1074 "About the approval of the List of the settlements which are in borders of zones of a radiocontamination owing to accident on the Chernobyl NPP". (in Russian).
- Vlasov OK, Brook GY, Schukina NV. Development and verification of technology of reconstruction of effective exposure doses of the population of Russia after accident on the CNPP. Radiation and Risk. 2017;26(3):28-45. (in Russian).
- Statsoft. Available from: <http://www.statsoft.ru> (cited 16.10.2018).
- Piatetsky-Shapiro G. Discovery, analysis and presentation of strong rules. In: Knowledge Discovery in Databases. Piatetsky-Shapiro G, Frawley WJ, eds. Cambridge, MA: AAAI/MIT Press; 1991: 229-48.
- Agrawal R, Imieliński T, Swami A. Mining association rules between sets of items in large databases. Proc. 1993 ACM SIGMOD Int. Conf. Management of data (SIGMOD'93). New York, 1993: 207-16.
- Hahsler M. A Probabilistic Comparison of Commonly Used Interest Measures for Association Rules, 2015. Available from: [http://michael.hahsler.net/research/association\\_rules/measures.html](http://michael.hahsler.net/research/association_rules/measures.html) (cited: 16.10.2018).
- Mietenen O.S. Confounding and effect modification. Amer J Epidemiol. 1974;100:350-53.
- Gorski AI, Maksjutov MA, Tumanov KA, Kochergina EV, Korelo AM. Association rules for discovery relationship between mortality among Chernobyl liquidators and radiation dose. Radiation and Risk. 2018;27(1):22-32. (in Russian).
- International Statistical Classification of Diseases and Related Health, 10th revision (ICD-10). Vol. 1 (Part 1). Geneva: WHO; 1995. 696 p. (in Russian).

**For citation:** Gorski AI, Maksjutov MA, Tumanov KA, Vlasov OK, Kochergina EV, Zelenskaya NS, Chekin SYu, Ivanov SA, Kaprin AD, Ivanov VK. Analysis of Statistical Correlation between Radiation Dose and Cancer Mortality among the Population Residing in Areas Contaminated with Radionuclides after the Chernobyl Nuclear Power Station. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(6): 5-11. (Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-5-11

**А.Н. Котеров<sup>1</sup>, Л.Н. Ушенкова<sup>1</sup>, Э.С. Зубенкова<sup>1</sup>, М.В. Калинина<sup>1</sup>, А.П. Бирюков<sup>1</sup>,  
Е.М. Ласточкина<sup>1</sup>, Д.В. Молодцова<sup>1</sup>, А.А. Вайнсон<sup>2</sup>**

## **СИЛА СВЯЗИ. СООБЩЕНИЕ 2. ГРАДАЦИИ ВЕЛИЧИНЫ КОРРЕЛЯЦИИ**

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

А.Н. Котеров – зав. лаб., д.б.н.; Л.Н. Ушенкова – в.н.с., к.б.н.; Э.С. Зубенкова – в.н.с., к.б.н.; М.В. Калинина – инженер;  
А.П. Бирюков – зав. отд., д.м.н., проф.; Е.М. Ласточкина – инженер; Д.В. Молодцова – инженер;  
А.А. Вайнсон – руководитель группы, в.н.с., д.б.н., проф.

### **Реферат**

**Цель:** Создание сводки данных по градациям величины эффекта для первого критерия причинности Хилла «сила ассоциации» по параметру величины коэффициента корреляции (в основном  $r$  Пирсона).

**Материал и методы:** Обзорное исследование опубликованных источников: монографии, пособия, статьи, учебный материал по статистике в различных дисциплинах (в том числе on-line) и др. (121 ссылка; из них более 20 пособий по статистическим методам и статистике в психологии и 8 пособий по эпидемиологии).

**Результаты:** Оценка силы связи по величине корреляции наиболее распространена в психосоциальных дисциплинах и в эпидемиологии практически не используется, поскольку установление факта статистически значимой ассоциации/корреляции в эпидемиологии – только исходный этап доказательности, в отличие от экспериментальных и названных дисциплин. Описан ряд известных шкал для  $r$ : шкала Чеддока (R.E. Chaddock) от 1925 г., которая ныне, по-видимому, не используется за рубежом, но широко представлена в странах бывшего СССР; шкала Коэна (J. Cohen) от 1969–1988 гг., отражающая «ослабленные» критерии причинности в психологии; шкала D.E. Hinkle с соавторами (1979–2003) и шкала Эванса (J.D. Evans) от 1996 г. Приведен также ряд иных градаций, опубликованных в единственном числе. Всего собрано 19 в той или иной степени различных шкал для коэффициента корреляции  $r$  (1925–2019). Представлены сведения о величине  $r$  для корреляций, которыми следует пренебречь. В зависимости от источника, это  $r < 0,1$ ;  $r < 0,2$  или  $r < 0,3$ . Приведены данные о возможности перенесения градаций с коэффициента  $r$  Пирсона на коэффициент корреляции Спирмена и прочие параметры величины эффекта. Рассмотрен вопрос о различии между оценками силы связи в эпидемиологии, медицине и в психосоциальных дисциплинах. В отличие от последних, в эпидемиологии и медицине малая величина коэффициента корреляции не обязательно означает малую величину эффекта.

**Выводы:** Для оценки величины  $r$  следует пользоваться наиболее распространенными и официально устоявшимися шкалами, за исключением сильно «ослабленной» шкалы Коэна. Настоящее исследование может быть использовано как справочное руководство по градациям силы эффекта по  $r$  для разных описательных дисциплин.

**Ключевые слова:** градации величины эффекта, ординальные шкалы, коэффициенты корреляции, эпидемиология, психология

Поступила: 07.02.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

### **1. Введение**

В естественнонаучных дисциплинах доказательность основывается, в первую очередь, на выявлении статистически значимых ассоциаций: между причиной и следствием, между воздействием и эффектом, между характеристикой группы людей и их заболеваемостью, и пр. [1]. Определение статистически значимых ассоциаций/корреляций – это альфа и омега в экспериментальных направлениях с возможностью контролировать условия опыта, и самый первый, но необходимый этап в описательных науках, таких, например, как эпидемиология [2, 3]. Последний момент касается также дисциплин радиационного профиля, где исследуется лучевое воздействие на любом уровне биологической организации. Радиационная биофизика [4], радиобиология [5], радиационная медицина [6], радиационная гигиена [7], и, наконец, радиационная эпидемиология [3, 8–10], – все в той или иной степени – мир ассоциаций и корреляций.

Однако, в отличие от экспериментальных, для описательных дисциплин (эпидемиологии, экономики, психология, социологии и др.), ассоциация не означает обязательную причинность, какой бы статистической значимости ни была корреляция. Это объясняется возможным влиянием неконтролируемых исследователем факторов: случайностями, конфаундерами (вмешивающаяся, «третья» варианта), обратной причинностью

и некоторыми другими детерминантами [1–3, 11, 12]. Поэтому для подтверждения ассоциации в эпидемиологии [2, 3, 11, 12], включая любое ее специальное направление (эпидемиология радиационная – UNSCEAR [8], BEIR [9], NCRP [13]), поведения [14], судебная [15], фармакоэпидемиология [16] и др.), используются комплексы из критериев (правил, положений и т.д.) причинности, которые позволяют оценивать степень вероятности истинности корреляции [11, 17, 18]. Наиболее известны девять критериев причинности Хилла (Austin Bradford Hill) [11], которые этот авторитетный в прошлом английский статистик в области медицины и эпидемиологии собрал воедино, взяв у других авторов (подробнее см. в [17, 19, 20]).

Среди наиболее важных критериев причинности многие авторы [11, 17, 18, 21] называют «Силу связи [эффекта, ассоциации]» ('Strength of the association'), поскольку, чем сильнее ассоциация, тем меньше вероятность влияния как случайности, так и конфаундеров [2, 11, 12, 17, 18, 21]. Силу ассоциации определяют по двум параметрам: по относительному риску – RR, либо отношению шансов – OR (эпидемиология) [3, 21–24], и по силе<sup>1</sup> корреляции (отчасти эпидемиология, но более – психосоциальные, экономические и т.п. дисциплины) [14, 22, 23, 24, 29].

<sup>1</sup> Иногда встречается русскоязычное: «теснота» [25–28].

В различных публикациях, в том числе в объемных зарубежных пособиях по эпидемиологии, канцерогенезу и статистике в медицине (мы располагали порядка 30 таковыми), часто называется критерий причинности «сила ассоциации», но редко приводится качественная градация этой силы и соответствующие шкалы.

Цель настоящего обзора из двух сообщений – представление сводок данных по имеющимся ординальным шкалам [3, 22, 25, 30] величин RR и коэффициента корреляции (с возможными обоснованиями). В Сообщении 1 были приведены данные о качественных градациях для величины RR [31]; Сообщение 2 посвящено градациям коэффициента корреляции, преимущественно  $r$  Пирсона.

Следует сразу отметить, что для градаций силы корреляции практически нет эпидемиологических источников (кроме немногих российских шкал [25, 30]). Названное отсутствие понятно, если учесть тот факт, что главным для эпидемиологии является величина относительного риска [2, 11, 12, 17, 18], а установление статистически значимой ассоциации/корреляции – только первый, предпосылочный этап доказательности [2]. Тем не менее, нами рассмотрены и все обнаруженные шкалы для коэффициентов корреляции из прочих дисциплин, преимущественно психосоциологии. Такие данные могут быть полезны и при исследованиях в области медико-биологических направлений, в том числе радиационного профиля, где какие-либо градации величины эффекта ('effect size' [32]) почти отсутствуют, но поиск корреляций при этом осуществляется постоянно [4–10].

## 2. Доказательства в психосоциальных дисциплинах, в отличие от эпидемиологии, могут основываться только на корреляциях

Как сказано, в экспериментальных дисциплинах с возможностью постановки контрольных опытов, установление статистически значимой корреляции – конечный этап доказательности, в отличие от описательных дисциплин [2]. Но и среди последних сила ассоциации может оцениваться подобным способом. Это такие направления, в которых понятие «риск» или «относительный эффект» (то есть отношение величины эффекта при наличии и отсутствии причины) не распространено. В психологии, социологии и экономике оценить и вычислить таковые показатели порой невозможно<sup>2</sup>. Поэтому в плане научной методологии указанные предметы в значительной степени базируются на коррелятивных связях [29, 33–35] (проверяемых или нет, здесь мы уточнять не станем; на памяти курьезные корреляции из Сообщения 1 [31] как между потреблением мороженого и частотой утоплений, так

<sup>2</sup> Хотя имеется и такая дисциплина, как «Эпидемиология поведения» ('Behavioral Epidemiology') – см. пособие [14]. Но данная дисциплина исследует вклад факторов поведения, психологии и социологии в эпидемиологические проблемы здравоохранения.

и между ВВП (валовым внутренним продуктом) и размером пениса (!) по странам)<sup>3</sup>.

По мнению некоторых авторов [34], в результате психологам присуще «чувство незащищенности» от восприятия психологии как «облегченной науки», в то время как медицинские исследования воспринимаются ими как «серьезная наука»<sup>4</sup>. Иной раз, вследствие трудностей установления причинности, психологию с трудом относят к реальной науке [35].

Возможно, частично из-за этого, но на Западе в последние десятилетия издано невероятное количество многостраничных пособий и монографий по статистическим методам в психологии ('Behavioral Sciences'). Мы располагали 23 подобными пособиями зарубежных издательств, но таковых могло бы быть намного больше, если бы это имело какой-то смысл. Вопросам коррелятивных связей в них уделяется значительное внимание, в частности, сравнительным градациям силы корреляции. Если среди эпидемиологических источников нами были выявлены всего две опубликованные шкалы для коэффициента  $r$  (пособия Власов В.В., 2006 [25] и Корнышева Е.А. и др., 2009 [30]), а также упоминание о таковых в одном-единственном западном источнике по эпидемиологии (пособие [36]), то для психологических изданий такие данные встречались почти в каждом.

## 3. Кратко о сути коэффициентов корреляции и детерминации

Для лучшего уяснения здесь понятий «больше-меньше» следует точно представлять себе, что означает коэффициент линейной корреляции Пирсона. Это – один из показателей «величины эффекта» ('size effect') для связи двух вариантов, отражаемый корреляцией [32]. Формулу для  $r$  можно найти во многих пособиях по статистике, например, в [26–28, 32]. Однако более нагляден квадрат коэффициента корреляции ( $R^2$ ) – коэффициент детерминации. Он отражает долю дисперсии признаков (в %), обусловленную линейной регрессией, то есть это процент от варьирования одной переменной, связанный с варьированием другой согласно линейной модели [3, 25, 32, 37]. Соответствующие данные представлены в табл. 1; они, конечно, тривиально-арифметические, но наглядные.

Видно, что даже статистически значимые корреляции с  $r = 0,1-0,3$  на деле отражают малую долю вариаций одной переменной, которая связана с вариациями другой переменной (1–9 %). Даже при  $r = 0,5$  (по

<sup>3</sup> В монографии Schwab J.J., Schwab M.E., 1978 [29] указано следующее: «В психиатрической эпидемиологии наша научная база хрупка. Чтобы обнаружить связи, которые могут иметь причинное значение, мы вынуждены полагаться на качество и количество ассоциаций, которые и обсуждаются». ('In psychiatric epidemiology our scientific base is fragile. To discover relationships that might have causal significance, we are compelled to rely on the qualities and quantities of associations that have been discussed'. *Здесь и далее – перевод А.К.*)

<sup>4</sup> «...psychologists' sense of insecurity at being perceived as a 'soft' science while medical research is perceived as a 'hard' science' [34].

Таблица 1

Определение величины коррелятивной связи двух переменных по  $R^2$  исходя из коэффициента корреляции  $r$

| $r$ | $R^2$ – % от дисперсии одной переменной, связанный с варьированием другой | $r$ | $R^2$ – % от дисперсии одной переменной, связанный с варьированием другой |
|-----|---|-----|---|
| 0,1 | 1   | 0,6 | 36  |
| 0,2 | 4   | 0,7 | 49  |
| 0,3 | 9   | 0,8 | 64  |
| 0,4 | 16  | 0,9 | 81  |
| 0,5 | 25  | 1,0 | 100   |

Таблица 2

Литературные источники с опубликованной шкалой Чеддока для величин  $r$

| Источник  | Коэффициент корреляции $r$ |                  |                     |                  |                           |
|---|----------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------------|
|   | 0,1–0,3                    | 0,3–0,5          | 0,5–0,7             | 0,7–0,9          | 0,9–1,0                   |
| Trask P.D., 1936; США (геология) [44]   | Poor                       | Fair [Умеренная] | Good                | Very good (>0,7) | –                         |
| Статистика. Минск: БГУ, 2010 [26]   | Слабая                     | Умеренная        | Заметная            | Высокая          | Весьма высокая            |
| Sobolev I., Babichenko S., 2013; Эстония (физика) [46]                              | Weak                       | Moderate         | Salient [заметная]  | High             | Very high (0,9–0,99)      |
| Buriak A. et al., 2015; Украина (банки, финансы) [47]                               | Low                        | Moderate         | Average             | Significant      | High                      |
| Сапон Н.А., Никифорова А.Н., 2016; Украина (медицина) [48]                          | Слабая                     | Умеренная        | Заметная            | Высокая          | Весьма высокая (сильная)  |
| Rouiga I.R. et al., 2016; Россия (инновации) [49]                                   | Very loose (0–0,3)         | Loose [«Рыхлая»] | Medium              | Close            | Very close                |
| Zhanatauov S.U., 2018; Казахстан (экология) [50]                                    | Очень слабая (0–0,3)       | Слабая-умеренная | Заметная (moderate) | Высокая          | Очень высокая             |
| Показатели тесноты корреляционной связи. Сайт 'StudFiles' (статистика), Россия [45] | Слабая                     | Умеренная        | Заметная            | Высокая          | Очень высокая (0,9–0,99)  |
| Шпаргалка по статистике. Россия, 2013 'StudFiles' (статистика), Россия [28]         | Слабая                     | Умеренная        | Заметная            | Высокая          | Весьма высокая (0,9–0,99) |
| Сайт «Медицинская статистика»; Россия [27]  | Слабая (0–0,3)             | Умеренная        | Заметная            | Высокая          | Весьма высокая (>0,9)     |

стихийным понятиям, это немалая корреляция) доля связанной дисперсии составляет всего четверть от максимальной. Более половины вариаций (>50 %), то есть когда коррелятивная связь начинает превалировать над ее отсутствием<sup>5</sup>, можно ожидать только при  $r > 0,7$  [37].

#### 4. Шкалы величины коэффициента корреляции

##### 4.1. Шкала Чеддока 1925 г.

Эта шкала для коэффициента линейной корреляции Пирсона, введенная в 1925 г. американским статистиком Robert Emmet Chaddock (1879–1940) [41], является, вероятно, первой градацией силы корреляции. Мы не имели оригинала 1925 г., но располагали хронологически близкими американскими источниками 1930-х гг., в которых использовалась названная градация (лесоводство [42], пчеловодство [43] и геология [44]; в последней публикации приведена полная шкала). Собственно, это практически все найденные западные источники со шкалой Чеддока (во всяком случае, где о R.E. Chaddock есть упоминания). На сочетание 'Chaddock scale' в PubMed в январе 2019 г. выявлялось всего 14 ссылок, причем ни одна из них не была тематической (просто однофамильцы).

<sup>5</sup> По аналогии с рассмотренными в Сообщении 1 [31] юридическими основаниями эффекта, когда вероятность причинности превышает 50 % [38–40].

Зато имеется достаточное количество российских, белорусских, украинских, эстонских и казахстанских публикаций последних лет, в которых используется именно «шкала американского ученого Чеддока» [45]. Беглый поиск в Google только такие источники и выявил, даже англоязычные. Приведенные в них шкалы порой различаются как в плане величин, так и качественных категорий. Данные в хронологическом порядке представлены в табл. 2 (здесь и далее, разумеется, для величин  $r$  приведены модули).

Только одна работа из 10 в табл. 2 связана с медико-биологическими эффектами [48]. Еще есть материалы с сайта «Медстатистика» [27], и это все.

По логике большинства источников [26, 28, 44–48], включая публикацию 1930-х гг. [44], получается, что связь при  $r < 0,1$  должна считаться отсутствующей даже при ее статистической значимости.

Судя по американской работе 1936 г. [44], наиболее близкой к основам 1925 г. [41], «шкала Чеддока» заканчивалась на том, что «очень хорошая связь» ('very good') начинается при  $r > 0,7$  (как раз когда дисперсия одной переменной, связанная с другой, начинает превышать 50 %, то есть смысл имеется). Но кто-то, нам неизвестный и на неизвестных основаниях, позже расширил градацию, причем в некоторых источниках для тесноты корреляции введен термин от мистера Джингля: «весьма высокая» (см. табл. 2). Наверное, все же уместнее «очень высокая».

Помимо представленных в табл. 2 работ, у нас имеется еще 7 российских и один казахстанский источник (через Google можно найти, вероятно, еще много таких), в которых для оценок связи использовали «шкалу Чеддока», не отобразив ее в полном виде (ссылки не приводятся). Это самые разные сферы деятельности и дисциплин, но, вновь, только одна публикация имеет некое отношение к медико-биологическим эффектам [51].

О ценности приведенных в табл. 2 вариантов «шкалы Чеддока» и целесообразности ее применения в интересующих областях предоставляем судить читателям. Вновь, как и в Сообщении 1 [31], имеется определенная широта конъюнктуры в зависимости от использованного источника. Но отметим, что на Западе, где градации Чеддока и были разработаны, про них, судя по всему, все давно забыли.

В последующие периоды разработкой шкалы для величины корреляции озаботились, в основном, в психологии и социологии.

#### **4.2. Шкала Коэна 1969–1988 гг. для психосоциальных исследований: когда небольшое становится большим**

Используется, судя по всему, преимущественно в психологических и социальных направлениях.

В 1960-х гг. статистик в области психологии и социологии Jacob Cohen (1923–1998; США) озаботился вопросом о нередком отсутствии в подобного рода публикациях данных о статистической мощности, тогда как сами эффекты были невелики [52]. В 1969 г. вышла монография автора на эту тему<sup>6</sup>, которая наиболее известна в ее втором издании от 1988 г., имеющемся у нас [32].

Мощность теста заключается в вероятности того, что он даст статистически значимые результаты. Данный показатель свидетельствует, насколько вероятно в данном исследовании получить статистически значимый результат, если изучаемая закономерность на самом деле имеет место [32]. Мощность (теста; исследования) находится под влиянием [32, 53]:

- Величины эффекта ('effect size') – то есть степени его проявления.
- Выбранного уровня статистической значимости ( $\alpha$  – то есть вероятности ошибочного отбрасывания нулевой гипотезы; для нас обычно при  $p < 0,05$ ).
- Объема выборки из генеральной популяции.

Кратко скажем, что J. Cohen для величины эффекта применительно к связи между переменными привел ряд индексов:  $d$ ,  $r$ ,  $q$ ,  $h$ ,  $w$ ,  $f$  и  $f^2$ . Они отражают, соответственно,  $t$ -тест для средних, корреляцию Пирсона, различие между коэффициентами корреляции, различия между пропорциями,  $\chi^2$ -тест на распределение, анализ на дисперсию и ковариацию, на множественную регрессию и пр. [32]. И все это – для социальной психологии и науки о поведении ('Behaviour Science'), критерии доказательности эффектов в которых, сравнительно

с иными дисциплинами, оказались сниженными<sup>7</sup>. J. Cohen подчеркивал, что коэффициенты детерминации (см. табл. 1) в психологии также, как правило, малы: «Единственная трудность, возникающая в связи с использованием  $[R^2]$ , заключается в том, что во многих, возможно, в большинстве областей науки о поведении, [эти параметры] оказываются настолько малыми!»<sup>8</sup> [32]. Однако, поскольку «атрибуция причинно-следственной связи является логическим или научным вопросом, а не вопросом статистического вывода как такового» [32]<sup>9</sup>, названный исследователь предложил свою, несколько «облегченную» градацию для силы эффекта в психологии [32, 53]. В том числе по параметру  $r$ . Отмечалось, что шкала предлагается в виде «соглашения», так как ранее никто такую не вводил (вероятно, имелась в виду только психология, поскольку в монографии [32] о шкале Чеддока упоминаний нет). И если кого-то не удовлетворяет, что «большое слишком мало» для его эффектов, то пусть таковой предложит свои определения<sup>10</sup>. Мнение же самого J. Cohen, мол, основывается на том, что большинство эффектов в «облегченной» ('soft') науке о поведении имеют именно такие небольшие порядки величины [32].

Понятно, что названный подход по формированию градаций, когда малое по-факту относят к категории немалого, субъективен; тем не менее, 'Cohen scale' [32, 53] получила в психосоциальных науках широкое распространение. Среди перечисленных выше параметров, которые были категоризированы Коэном по градациям для величины эффекта, нас интересует только коэффициент линейной корреляции Пирсона,  $r$  [32, 53]:

- Слабая (Small) связь: 0,1;
- Средняя (Medium) связь: 0,3;
- Сильная (Large) связь:  $>0,5$ .

Позже «субъективные стандарты Коэна» [54] были в очень немногих источниках доведены до логической формы диапазонов [55–57]:

- Слабая связь: 0,1–0,3;
- Умеренная связь: 0,3–0,5;
- Сильная связь:  $>0,5$ .

(Вновь, по логике, корреляция с  $r < 0,1$  должна считаться незначительной.)

Однако в большинстве прочих источников шкала Коэна цитируется в девственном виде из трех значений. Это, в частности, множество пособий по статистике в психологии и социологии (к примеру, за 2004–

<sup>7</sup> '...that the behavioral sciences collectively are not as far advanced as the physical sciences' [32].

<sup>8</sup> 'The only difficulty arising from the use of proportion of variance measures lies in the fact that in many, perhaps most, of the areas of behavioral science, they turn out to be so small!' [32].

<sup>9</sup> '...the attribution of causality is a logical or scientific issue, and not one of statistical inference, as such' [32].

<sup>10</sup> 'A reader who finds that what is here defined as «large» is too small (or too large) to meet what his area of behavioral science would consider appropriate standards is urged to make more suitable operational definitions' [32].

<sup>6</sup> Первое издание – 1969 г.; первое издание исправленное – 1977 г.

Таблица 3

**Результаты испытания вакцины против полиомиелита в 1955 г. [82]. По данным [34], в сокращении**

| Группа                  | Полиомиелит присутствует (число случаев) | Полиомиелит отсутствует (число случаев) | $r$ и $R^2$                      |
|-------------------------|--|---|----------------------------------|
| Реальное исследование   |  |   |                                  |
| Без вакцины             | 115                                      | 201.114                                 | $r = 0,011$ ;<br>$R^2 = 0,12 \%$ |
| С вакциной              | 33                                       | 200.712                                 |                                  |
| Уточняющее исследование |  |   |                                  |
| Без вакцины             | 115                                      | 0                                       | $r = 0,74$ ;<br>$R^2 = 55 \%$    |
| С вакциной              | 33                                       | 82                                      |                                  |

2017 гг. [54, 58–63]), публикации [64, 65] и учебный материал [66].

В работе Rosenthal J.A., 1996 [67], градации из которой приводятся в том числе в современных пособиях и иных источниках [68, 69], шкала Коэна дополнена диапазоном «очень сильная ассоциация»:

- Слабая (Weak) связь: 0,1 (–0,1);
- Умеренная (Moderate) связь: 0,3 (–0,3);
- Сильная (Strong) связь: 0,5 (–0,5);
- Очень сильная (Very strong) связь: 0,7 (–0,7).

Шкала Розенталя также относится к психосоциальным дисциплинам.

**4.3. К шкале Коэна: в отличие от психосоциальных дисциплин, в эпидемиологии и медицине малая величина коэффициента корреляции не обязательно означает малую величину эффекта**

В психосоциальных дисциплинах шкала Коэна, по всем признакам, распространена намного более дру-гих, не столь «ослабленных» (рассмотрены ниже), и причины этому понятны. Ощущая, вероятно, упомянутый выше комплекс «от облегченности критериев психологии сравнительно с иными науками» (оригинальную цитату см. в сноске 4) [34], ряд авторов пытались равняться силой эффекта по  $r$  в психологии с другими дисциплинами. Подбирались соответствующие работы из эпидемиологии (где, понятно, рассматриваются и слабые ассоциации [2]) и доказательной медицины, причем таких обзоров психологов немало [64, 70–73]. Но при этом умалчиваются важные моменты относительно критериев силы связи в медико-биологических дисциплинах, которые не сводятся только к силе корреляции.

Часто в указанном плане приводится рандомизированное клиническое испытание 1988 г. о благотворном влиянии приема небольшой дозы аспирина на сердечные приступы (контрольной группе давали плацебо) [74, 75]. В процессе эксперимента была получена ничтожная величина  $r = 0,034$ , что отражает дисперсию одной варианты, объясняемую другой (то есть корреляцию), только в 0,12 %. В психологических публикациях при рассмотрении данного исследования подчеркивается: получив такой эффект, исследователи решили, что неэтично продолжать далее испытание, связались с участниками, принимавшими плацебо, и рекомендовали им начать принимать аспирин [72, 76].

Пример с аспирином и «значимым»  $R^2$  в 0,12 % обильно цитируется в психологических обзорах по сравнительной величине эффекта [64, 65, 72, 73, 76], а также в пособиях по статистике [77], в том числе в психологии [78].

Между тем, очевидны отличия данного опыта с аспирином от психологических корреляционных исследований. Основное отличие – так называемый «предупредительный принцип» для медицины и эпидемиологии, не имеющий полного отношения к научной доказательности [79–81]. Когда испытывавшие защитный эффект аспирина на большой группе людей (более 22 тыс. участников [75]) обнаружили, что, теоретически, возможна защита от опасности, грубо говоря, 0,12 % группы (а это десятки человек), то, по этическим соображениям, авторы не могли оставить подобных людей «без защиты».

В отменных критических публикациях Ferguson C.J., 2009; 2015 [34, 35] рассматривается некорректность притягивания к проблеме малой величины эффекта в психологии иллюстраций из медицины и эпидемиологии. Так, в [34] среди прочего разбирается неправомерный пример из психологического обзора [72] про малую корреляцию при испытании вакцины против полиомиелита в 1955 г. [82]. Контрольная и опытная группы насчитывали каждая более 200 тыс. человек (табл. 3).

Казалось бы, корреляция между приемом вакцины и заболеваемостью полиомиелитом в группе из 200 тыс. человек совершенно ничтожна (верх табл. 5;  $R^2 = 0,12 \%$ ). Но видно, что в контрольной группе имелись 115 случаев полиомиелита, а в группе с вакциной – только 33. Относительный риск (точнее, обратный показатель – снижение частоты заболевания) весьма большой:  $115/33 = 3,5$ . По эпидемиологическим критериям силы эффекта по относительному риску, это – сильная ассоциация [31].

Далее в работе [34] C.J. Ferguson делает предположение, что возможно, среди всех порядка 200 тыс. в группах подавляющее большинство в процессе исследования могли вообще не проконтактировать с возбудителем полиомиелита. Действительно: это ведь не респираторная инфекция. Потому узнать для них эффект вакцины на деле невозможно. Приняв условно допущение, что с вирусом полиомиелита в каждой группе могли контактировать только заболевшие в контроле 115 человек, получаем как бы «настоящую» выборку. Из 200 тыс. человек почти все – «пустой балласт»

(не встречались с вирусом). Из нижней части табл. 3 видно, к чему ведет такое предположение. Выходит так, что корреляцию между введением вакцины и заболеваемостью полиомиелитом надо рассматривать в двух «контактировавших» группах по 115 человек. В результате коэффициент корреляции становится весьма большой ( $r = 0,74$ ), и величина эффекта составляет, даже «юридически» [38–40], корректные  $R^2 = 55\%$ . В [34] отмечается, что полученная корреляция с  $r = 0,74$  вполне согласуется и с большой величиной [снижения] относительного риска (составляющей 3,5).

В рассматриваемом исследовании Ferguson C.J., 2009 [34] приведена обширная сводка данных из эпидемиологии и медицины со сравнительными оценками величины  $r$  для исходной (net) выборки и для выборки на основе изучаемой гипотезы ('hypothesis-relevant approaches'). Величины  $r$  нередко отличаются, как и в случае с эффектом вакцины от полиомиелита, на порядок–полтора.

Таким образом, согласно [34], эпидемиологические работы могут оперировать данными о многих тысячах участников, из которых, по факту, лишь небольшой процент имеет отношение к гипотезе исследования (те, кто действительно подвергается воздействию рассматриваемого фактора, или же имеет риск развития патологии при отсутствии вмешательства). С другой стороны, при изучении в области психологии нового метода лечения, к примеру, депрессии, была бы отобрана выборка из тех индивидуумов, у которых эта депрессия есть («целевая выборка»). То есть все из них имели бы отношение к гипотезе исследования, и потому величина эффекта, рассчитанная по результатам работы, будет точной [34]. Прибавим здесь вывод: если сила связи в психологических исследованиях окажется малой, то она и будет реально малой.

#### 4.4. Шкала D.E. Hinkle с соавторами от 1979–2003 гг. для психосоциальных исследований

По-видимому, градации Коэна не удовлетворяли психологов и социологов. Иначе трудно понять дальнейшие изыскания в этой области. Шкала D.E. Hinkle с соавторами встретилась нам по воспроизведению в источниках последних лет (2011–2018) [83–88]; ссылки в них соответствует разным изданиям монографии Dennis E. Hinkle, William Wiersma и Stephen G. Jurs, преимущественно первому от 1979 г. [89] и пятому от 2003 г. [90], которые недоступны. Тема монографии – вновь статистика в психологии. Градация – более ужесточенная в нижнем диапазоне [83–88]:

- Не принимаемая в расчет ('Little if any' [86–88]; 'Negligible' [84, 85]): 0–0,3;
- Слабая ('Low'): 0,3–0,5;
- Умеренная ('Moderate'): 0,5–0,7;
- Высокая ('High' [84, 86–88]; 'Strong' [85]): 0,7–0,9;
- Очень высокая (Very high' [84, 86–88]; 'Very strong' [85]): 0,9–1,0.

Сходная, но несколько расширенная шкала дана на сайте Andrews University в Мичигане (материал от 2005 г., ссылка на первоисточник не указана) [91].

К перечисленным градациям добавлена еще одна: 'Little': <0,3. Таким образом, в [91] имеются и 'Little' (<0,3), и 'Low' (0,3–0,5) величины  $r$ .

Похожая на последнюю разработку шкала предложена также в пособии по статистике Moore D., 2012 [92]:

- Very weak: <0,3;
- Weak: 0,3–0,5;
- Moderate: 0,5–0,7;
- Strong: >0,7.

Усеченная с обоих концов шкала D.E. Hinkle с соавторами представлена и в другом пособии по статистике, Rumsey D.J., 2016 [93]:

- Weak: 0,3–0,5;
- Moderate: 0,5–0,7;
- Strong: >0,7.

#### 4.5. Шкала Эванса 1996 г. для психосоциальных исследований

В 1996 г. в США вышла монография James D. Evans «Простая статистика для наук о поведении» [94], в которой была предложена еще одна шкала величины эффекта. Этого труда у нас нет, сведений об авторе тоже (вероятно, из США), но градации оттуда для  $r$  вновь можно реконструировать из иных источников, где никаких разночтений не имелось [55–57, 83, 95–98]:

- Very weak: 0–0,19;
- Weak: 0,20–0,39;
- 'Moderate': 0,40–0,59;
- 'Strong': 0,60–0,79;
- 'Very strong': 0,80–1,0.

Таким образом, шкала выполнена путем разделения диапазона от 0 до 1,0 на равные отрезки и не предусматривает незначущую величину корреляции.

Отметим, что обнаруженные нами источники, где использовалась/приводилась шкала Эванса, – последних лет (2012–2019), а темы публикаций, помимо психологии [56, 57, 83, 95, 97], составили программирование [96] и учебный материал по статистике [98].

#### 4.6. Псевдо-шкалы из программы 'IBM SPSS Statistica'

Можно полагать, что градация для величины корреляции в столь известной программе должна иметь значительный вес. Найти в рамках самой этой программы (то есть в «справке» и в «учебнике») нужные сведения нам не удалось. Однако были обнаружены четыре руководства пользователей именно названной программы, с якобы соответствующими данными. Но градации для  $r$  в них – разные в трех источниках из четырех. Остается думать, что, как и в нашем случае, ничего не обнаружив в самой программе, авторы в большинстве проявили подпольный индивидуализм. Сводка данных для программы 'IBM SPSS Statistica' представлена в табл. 4.

Материал с российского учебного сайта [101], совпадающий с данными в руководстве Гржибовский А.М., 2017 (Норвегия – Казахстан – Россия) [100], наверное, оттуда и взят, хотя и без ссылки. В указанном интернациональном источнике [100] выявлен осо-

Таблица 4

Источники с опубликованной псевдо-шкалой для величины  $r$  из программы 'IBM SPSS Statistica'

| Источник   | Величина $r$ |           |          |          |               |
|--|--------------|-----------|----------|----------|---------------|
|  | Очень слабая | Слабая    | Средняя  | Высокая  | Очень высокая |
| Buhl A., Zofel P., 2000 ('SPSS Version 10...').<br>Перевод [99]                          | до 0,2       | до 0,5    | до 0,7   | до 0,9   | >0,9          |
| Гржибовский А.М. и др., 2017 («Корреляционный анализ... с использованием... SPSS») [100] | –            | 0,01–0,29 | 0,3–0,69 | 0,7–1,0* | –             |
| Сайт ФГБОУ ВПО ЯГУ («Коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена**)» [101]                | –            | 0,01–0,29 | 0,3–0,69 | 0,7–1,0  | –             |
| Site: '...The ultimate IBM SPSS Statistics guides' [102]                                 | –            | 0,1–0,3   | 0,3–0,5  | 0,5–1,0  | –             |

## Примечание:

\* В источнике [100] термин «высокая» корреляция относился к  $r = 0,7–0,99$ , а  $r = 1,0$  соответствовал «полной корреляции».\*\* В тексте [101] непосредственно перед градацией значений  $r$  указывается порядок работы с модулем IBM SPSS Statistica

бенно глубокий артхаус. В нем приведено невиданное более нигде начало «слабого» диапазона при  $r = 0,01$ , когда объясняемая корреляцией дисперсия ( $R^2$ ; см. раздел 3) составляет 0,01 %. Такая корреляция, значит, считается. А если 0,0095 %, то, согласно [100], должна не считаться.

Вновь предоставляем судить читателю, как можно учесть столь неоднородные данные, отнесенные к всемирной программе. Наверное, лучше никак.

## 4.7. Оригинальные шкалы в отдельных публикациях

Имеются шкалы, обнаруженные в единственных источниках. Причем это могут быть и учебные материалы, включая on-line [103–107], и пособия по эпидемиологии и доказательной медицине [25, 30, 108], и руководства по статистике [109], в том числе в психологии [37, 110], и пр. [111, 112]. Как российские [25, 30, 106], так и зарубежные [37, 103–110, 112], – все самобытны. В них нет ссылок или упоминаний о даже устоявшихся разработках предшественников. Вызывает удивление уверенность многих авторов в своем праве брать из головы, без каких-либо видимых оснований, собственные качественные градации для конечной оценки эффекта.

В учебнике по эпидемиологии (Власов В.В., 2006 [25]) и в пособии по статистике в психологии и социологии (Nesselroade K.P., Grimm L.G., 2019 [37]) поступили так же, как и Эванс со своей шкалой (см. подраздел 4.5): разделили диапазон для  $r$  от 0 до 1,0 на равные отрезки (во всех трех названных случаях – по-разному).

## Шкала Власова В.В. (2006) [25]:

Отсутствие или слабая: 0–0,25;

Умеренная: 0,26–0,5;

Средняя (хорошая): 0,51–0,75;

Тесная: &gt;0,75.

Шкала Nesselroade K.P., Grimm L.G. (2019) [37]<sup>11</sup>:

Small: ~0,1–0,33;

Moderate: 0,33–0,66;

Large: 0,66–1,0.

Для  $r < 0,1$ , по логике, связь должна считаться отсутствующей.

В остальных источниках градации более замысловаты.

## Шкала Dancey C.P., Reidy J. (2007) [110]:

Zero: 0–0,1;

Weak: 0,1–0,4;

Moderate: 0,4–0,7;

Strong: 0,7–0,9;

Perfect: 0,9–1,0.

На эту шкалу есть ссылка в [111].

## Шкала Chan Y.H. (2003) [112]:

Poor: &lt;0,3;

Fair: 0,3–0,5;

Moderately strong: 0,6–0,8;

Very strong: &gt;0,8.

На шкалу также есть ссылка в [111].

## The Political Science Department at Quinnipiac University (Коннектикут). Цитировано по [111]:

Negligible: 0–0,1;

Weak: 0,1–0,2;

Moderate: 0,2–0,3;

Strong: 0,3–0,7;

Very strong: 0,7–0,9;

Perfect: 0,9–1,0.

## CSU Department of Statistics. 2014 (on-line) [103]:

Weak: &lt;0,65;

Moderate: 0,65–0,9;

Strong:  $\geq 0,9$ .

## Statstutor Community Project. University of Sheffield (on-line) [104]:

Weak: &lt;0,3;

Moderate: 0,3–0,5;

Strong: 0,5–0,9;

Very strong: 0,9–1,0.

## Шкала Hopkins W.G., 2002 (on-line) [107]:

Trivial: 0,0;

Small: 0,1;

Moderate: 0,3;

Large: 0,5;

Very large: 0,7;

Nearly perfect: 0,9;

Perfect: 1,0.

<sup>11</sup> В [37] приведен график для  $r$  с вертикальной шкалой от 0 до 1,0, градуированный с шагом в 0,1. Скобками рядом «отрезаны» три равных диапазона.

Шкала из Bruce N., Pope D., 2019 [108]

Слабая: 0,2;

Средняя: 0,6;

Сильная: 0,9.

Шкала Корнышевой Е.А. с соавторами (2009) [30]:

Слабая: 0–0,3;

Средняя: 0,3–0,7;

Сильная: 0,7–1,0.

StatPrimer. Faculty websites inside (2016; on-line) [105]:

Weak: <0,3;

Moderate: 0,3–0,7;

Strong: >0,7.

Две последние градации напоминают псевдо-шкалы от 'IBM SPSS Statistica' (табл. 4), но в [30, 105] эта программа не указана.

Что в итоге, если взять все подразделы выше в рамках четвертой главы? Для ординального диапазона от 0 до 1,0 мы имеем 19 шкал для градаций величины эффекта по коэффициенту  $r$ , существующих параллельно. И все они – разные, хотя бы в чем-то. Такая коллекция оставляет тягостное впечатление анархии. Понятия о малом, среднем и большом (не говоря уже об очень малом и очень большом), применительно к силе корреляции, – крайне индивидуальны (как и когда-то понятия о малых дозах радиации [113]). В специальном, уже старом исследовании Burnand B. et al., 1990 [114] на сотнях публикаций была проанализирована частота субъективных заключений о «весомости» различным величинам эффекта (effect size), в том числе для  $r$  Пирсона. Сделано заключение, что граница между «впечатляющими» (impressible) и «не впечатляющими» отличиями составляла  $r \geq 0,32$ .

Чем же пользоваться в медико-биологических исследованиях? Пусть каждый, повторим в очередной раз, решает сам, хотя, все же, в медико-биологических дисциплинах предпочтительнее использовать более распространенные и известные шкалы (кроме, понятно, градаций Коэна для психосоциологии). Наличие столь многих численных значений для одних и тех же качественных категорий пригодно для конъюнктурного поименования «как надо» (или хотя бы близко к этому) практически любой величины  $r$ . И на все будут весомые и относительно весомые ссылки. Или просто ссылки.

Очень хорошо, что в медико-биологических дисциплинах, особенно в эпидемиологии, используется определение силы связи по относительному риску или отношению шансов [31], а не по силе корреляции.

### **5. При каких значениях $r$ корреляция может считаться незначительной**

Сводка данных (всех возможных из нашей «коллекции»; весомость источника указана) приведена в табл. 5.

Очевидно, что, согласно ряду весомых источников, ассоциации, описываемые линейными корреляциями с  $r < 0,1$ , должны считаться незначительными. Это заведено. Однако по мнению некоторых цитируемых и, по

всем признакам, авторитетных авторов, зависимостью следует пренебрегать даже при  $r < 0,2$  и  $r < 0,3$ . Все подобные публикации – опять в рамках психологии и социологии.

### **6. Градации величины для других коэффициентов корреляции (Спирмена, Кендалла и пр.)**

Как указывалось выше, мы располагали, помимо прочих источников на тему, десятками объемных, на сотни и тысячи страниц, пособий по эпидемиологии, статистике и статистическим методам в психосоциальных дисциплинах (см. основное в списке литературы). Компьютерный поиск в подобных источниках по тексту на градации коэффициента корреляции осуществлялся неспецифично, то есть не только для  $r$  Пирсона (ключевые слова выбирались более широко). Обнаружилось почти полное отсутствие данных для градаций корреляций, отличных от линейной корреляции Пирсона. Но поиск через Google и в иных источниках все же принес некоторые плоды.

1) Пособие из Великобритании по статистике в психологии от 2007 г. [110]. Оригинальные градации для коэффициента корреляции (не указано какого) приведены рядом с текстом, где рассматриваются корреляции как Пирсона, так и Спирмена.

2) Высокоцитируемая статья Mukaka M.M., 2012 [84] из журнала Малайзии (а она цитируется потому, что в ней приведены градации для коэффициента корреляции). В этом источнике автор применил шкалу D.E. Hinkle с соавторами от 1979–2003 гг. [89, 90] (см. подраздел 4.4) и для коэффициента корреляции Спирмена.

3) Турецкий обзор от 2018 г., в котором рассмотрены шкалы для  $r$  [111]. Приведены градации из [110, 112] и др. источников в контексте «интерпретация коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена». Отметим, что в обзоре [111] (доступен в Интернете) есть градации также для Phi Coefficient and Cramer's V Correlation и Concordance Correlation Coefficient (CCC).

4) На образовательном сайте Великобритании 'Statstutor' (иные материалы с которого нами уже приводились [98, 104]), в разделе по корреляции Спирмена, сказано, что «интерпретация величины аналогична таковой для коэффициента Пирсона» [117], и приведена шкала Эванса (см. подраздел 4.5). Сходный материал выявлен и на других сайтах.

Таким образом, вполне можно отнести и к ранговой корреляции Спирмена те же качественные категории, что и для корреляции Пирсона. Что же касается коэффициента Кендалла, то никаких источников по его градации нами обнаружено не было.

Есть, однако, попытки создать всеобъемлющие шкалы для многих показателей величины эффекта и корреляций. Ряд таковых и соответствующие ссылки включены в обзор [88]. В нем же, равно как и в некоторых других источниках [118], даже в монографии [119], встречается ссылка на электронный ресурс с материалами Will G. Hopkins, профессора статистики из уни-

Таблица 5

**Сводка данных по величинам  $r$ , соответствующим незначущей корреляции\***

| Источник   | Весомость источника и использование/цитирование градации   | Диапазон $r$ для незначущей корреляции | Примечание  |
|--|--|--|---|
| Шкала Чеддока (R.E. Chad-dock, 1925 [41])                                      | Весомый; ныне за рубежом не используется   | <0,1                                   | Наша экстраполяция: по логике шкалы из [26, 28, 44–48]  |
| Шкала Коэна (J. Cohen, 1988 [32])  | Весомый; используется почти только в психосоциологии   | <0,1                                   | Наша экстраполяция: по логике шкалы из [32]   |
| Murphy K.R., Myers B., 2004 [77]   | Весомый: пособие (Нью-Йорк) по статистике [77]   | <0,1                                   | '...the effects of treatments are negligibly small (e.g., they account for 1 % or less of the variance in outcomes)' [77]   |
| Dancey C.P., Reidy J., 2007 [110]  | Весомый: пособие (Великобритания) по статистике в психологии [110]   | <0,1                                   | 'Zero' [110]  |
| Site: '...The ultimate IBM SPSS Statistics guides' [102]                       | Единичный источник on-line [102]   | <0,1                                   | Наша экстраполяция: по логике шкалы из [102]  |
| Nesselroade K.P., Grimm L.G. (2019) [37]                                       | Единичный источник с оригинальной шкалой, хотя и представленной в весо-мом пособии (Нью-Йорк) по статисти-ке в психосоциологии [37]                      | <0,1                                   | Наша экстраполяция: по логике шкалы из [37]   |
| The Political Science Department at Quinnipiac University. Цитировано по [111] | Материалы факультета университета в Коннектикуте, приведенные в турецкой статье [111]  | <0,1                                   | 'Negligible' (пренебрежимый) [111]  |
| Kline P.A., 1987 [115]; 2015 [116]   | Весомый: два издания пособия (Нью-Йорк) по психометрии [115, 116]  | <0,2                                   | 'Kline (1987) has proposed a correlation coefficient cut-off of 0.2 for deciding which questions to eliminate' [36] (пособие (Springer) по эпидемиологии от 2013 г.). 'If most of these are low, less than 0.2 or insignificant, then clearly the test does not form a syndrome' [116]. |
| Шкала D.E. Hinkle с соавторами, 1979–2003 [89, 90]                             | Весомый: пособие (Бостон) по статисти-ке в психосоциологии [89, 90]; цитируется в 2012–2018 гг. в статьях [83–85] и в учебном материале on-line [86, 87] | <0,3                                   | Оригинал [89, 90] недоступен; оценка в цитатах: «не принимаемая в расчет» ('Little if any' [86, 87]; 'Negligible' (прене-брежимый) [84, 85])  |
| Rumsey D.J., 2016 [93]   | Весомый: пособие (Нью-Йорк) по статисти-ке [93]. В целом повторяет шкалу D.E. Hinkle с соавторами, 1979–2003, но без ссылки                              | <0,3                                   | Наша экстраполяция: по логике шкалы из [93]   |

Примечание: \* Странная величина в  $r < 0,01$  для норвежско-казахстанско-российского источника [100], а также его единственного цитирования (в материале on-line [101]), в сводку данных не включена

верситета в Мельбурне (спортивная медицина) [107]. Этот автор попытался объять многие параметры силы эффекта<sup>12</sup>.

Кроме электронного ресурса [107], публикации са-мого W.G. Hopkins с соответствующими сводками нам не известны (PubMed, Google). Желающие все же использовать построения Хопкинса для  $r$  могут сослаться на хотя и косвенные, но полноценные вторичные источники [88, 118, 119].

## 7. Заключение

В данном разделе основной массив ссылок не при-водится; их можно найти выше.

Среди двух основных показателей, отражающих силу связи, для эпидемиологии более актуален RR (OR), сводка ординальных шкал для которого была рассмотрена нами в Сообщении 1 [1]. Второй подход – оценка по величине корреляции – распространен в

психосоциальных дисциплинах, а в эпидемиологии практически не используется, хотя первичное установ-ление статистически значимой ассоциации – это обя-зательный этап доказательности и в эпидемиологии, в том числе радиационной. Применительно же к осталь-ным направлениям радиационного профиля (радиа-ционная биофизика, радиобиология, радиационная медицина, радиационная гигиена) можно сказать, что все они также представляют собой в значительной сте-пени «мир ассоциаций/корреляций».

В связи с этим установление градаций для величи-ны эффекта по  $r$  являлось актуальной задачей, и соот-ветствующие исследования были выполнены в пред-ставленном Сообщении 2.

Был выявлен ряд шкал для  $r$ : шкала Чеддока от 1925 г., которая ныне не используется за рубежом, но широко представлена в странах бывшего СССР, шкала Коэна (1969–1988), отражающая «ослаблен-ные» критерии доказательности в психологии, шкала D.E. Hinkle с соавторами (1979–2003) и шкала Эванса (1996); все – преимущественно для психосоциальных

<sup>12</sup> Градации относительного риска и отношения шансов из [107] были приведены в Сообщении 1 [31]. Шкала для  $r$  «по Хопкинсу» [107] представлена выше в подразделе 4.7.

исследований. Это – наиболее известные градации для  $r$ , на которые существует множество ссылок.

Кроме того, имеется ряд шкал других авторов, опубликованных в единственном числе как в учебном материале (в том числе on-line), так и в публикациях, и даже в пособиях либо монографиях. Цитирования подобных источников были единичны, а в большинстве случаев просто отсутствовали.

Всего нами было собрано 19 шкал для градаций величины эффекта по коэффициенту  $r$ , существующих донныне параллельно (разработки 1925–2019 гг.). И все – разные, хотя бы в чем-то, что позволяет сделать вывод о малой научной значимости использования таких шкал. Ибо при желании почти под какую угодно категорию (малую, среднюю, большую) можно подогнать, в зависимости от шкалы, многие значения. Тем не менее, определенную ценность представляют сведения о величине  $r$  для корреляций, которыми следует пренебречь. В зависимости от источника, это  $r < 0,1$ ;  $r < 0,2$  и даже  $r < 0,3$ .

Вероятно, следует пользоваться наиболее распространенными и официально устоявшимися шкалами

для  $r$ , за исключением сильно «ослабленной» (для снижения критериев доказательности в психосоциальных дисциплинах) шкалы Коэна.

Настоящее исследование не имеет, судя по всему, аналогов по его полноте и охвату источников, и может быть использовано как справочное руководство по градациям силы эффекта по RR (Сообщение 1) и  $r$  (Сообщение 2) для самых разных описательных дисциплин. Значительную актуальность установление стандартизированных градаций величины эффекта ('effect size') должно иметь как для радиационно-эпидемиологических исследований [6–10, 79, 113, 120], так и для информационно-аналитического обеспечения таковых, предусматривающих в том числе кодирование вносимых данных по качественным параметрам [121].

**Для цитирования:** Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Калинина М.В., Бирюков А.П., Ласточкина Е.М., Молодцова Д.В., Вайнсон А.А. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 12–24. 10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24

## Strength of Association. Report 2. Graduations of Correlation Size

**A.N. Koterov<sup>1</sup>, L.N. Ushenkova<sup>1</sup>, E.S. Zubenkova<sup>1</sup>, M.V. Kalinina<sup>1</sup>, A.P. Biryukov<sup>1</sup>, E.M. Lastochkina<sup>1</sup>, D.V. Molodtsova<sup>1</sup>, A.A. Wainson<sup>2</sup>**

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

2. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

AN. Koterov – Head of Lab., Dr. Sci. Biol.; L.N. Ushenkova – Leading Researcher, PhD Biol.;

E.S. Zubenkova – Leading Researcher, PhD Biol.; M.V. Kalinina – Engineer; A.P. Biryukov – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.;

E.M. Lastochkina – Engineer; D.V. Molodtsova – Engineer; A.A. Wainson – Head of Group, Dr. Sci. Biol., Prof.

### Abstract

**Purpose:** To summarize data on graduation of the effect size on the base of Hill's first causality criterion 'strength of association' on the magnitude of the correlation coefficient (mainly Pearson  $r$ ).

**Material and methods:** Survey of published sources: monographs, handbooks, papers, educational material on statistics in various disciplines (including on-line), etc. (121 references; of which more than 20 textbooks on statistical methods and statistics in psychology and 8 textbooks on epidemiology).

**Results:** Estimation of the strength of association by the correlation size is most common in psycho-sociological disciplines and is almost never used in epidemiology (since the establishment of a fact of statistically significant association/correlation in epidemiology is only the initial stage of evidence, unlike the experimental and named disciplines). A number of known scales for  $r$  were obtained: the Chaddock scale (R.E. Chaddock) from 1925, which is now apparently not used abroad, but widely represented in the countries of the former USSR, the Cohen scale (J. Cohen) from 1969–1988, reflecting the 'soft' criteria of causality in psychology, D.E. Hinkle with co-authors scale (1979–2003) and the Evans scale (J.D. Evans) from 1996. A number of other graduations, published in the singular, are also given. A total of at least 16 different scales of varying degrees were collected for the correlation coefficient  $r$  (1925–2019). The information about the value of  $r$  for correlations, which should be neglected was presented. Depending on the source, this is  $r < 0,1$ ;  $r < 0,2$  or  $r < 0,3$ . The data on the possibility of transferring graduations from the Pearson coefficient  $r$  to the Spearman correlation coefficient and other parameters of the effect size are given.

The question of the difference between estimation of strength of association in epidemiology and medicine and in psycho-sociological disciplines is considered. Unlike the second, in epidemiology and medicine a small value of the correlation coefficient does not necessarily mean a small effect size.

**Conclusions:** To estimate the value of  $r$  one should use the most common and officially established scales, with the exception of the strongly 'soft' Cohen scale. The present study can be used as a reference guide on the graduations of effect size on  $r$  for a wide variety of observation disciplines.

**Key words:** graduation of effect size, correlation coefficient, epidemiology, psychology

Article received: 07.02.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

## REFERENCES

1. Causality in the Sciences. Ed. by P.M. Illari, Russo F, Williamson J. – New York: Oxford University Press, 2011. 882 p. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780199574131.001.0001.
2. Doll R. Weak associations in epidemiology: importance, detection, and interpretation. *J Epidemiol.* 1996;6(4 Suppl):S11-20.
3. Handbook of Epidemiology. 2<sup>nd</sup> Ed. Ed. by W. Ahrens, I. Pigeot. – New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. 2498 p.
4. Kudryashov YuB. Radiation Biophysics (ionizing radiation). Ed. by V.C. Mazurik, M.F. Lomanov. – M.: FIZMATLIT, 2004. 448 p. (In Russian).
5. Yarmonenko SP, Wainson AA. Radiobiology of Humans and Animals. – Moscow, Visshaya Shkola, 2004. 549 p. (In Russian).
6. Radiation Medicine. Ed. by L.A. Il'yn. In four volumes. Volume 1. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. – Moscow: Izd. AT, 2004. 992 p. (In Russian).
7. Il'yn LA, Korenkov IP, Narkevich BYa. Radiation Hygiene. A textbook. 5<sup>th</sup> Ed, revised and added. – M.: GEOTAR-Media, 2017. 416 p. (In Russian).
8. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. – New York, 2008. P. 17-322.
9. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, – National Research Council. <http://www.nap.edu/catalog/11340.html> (Address data 2019.01.23).
10. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. Amsterdam – New York: Elsevier, 2007. 329 p.
11. Hill BA. The environment and disease: association or causation? *Proc Roy Soc Med.* 1965;58(5):295-300. DOI: 10.1177/0141076814562718.
12. Glynn JR. A question of attribution. *Lancet.* 1993;342(8870):530-2.
13. National Research Council. Science and judgment in risk assessment. – Washington, DC: National Academy Press, 1994. 672 p. DOI: <https://doi.org/10.17226/2125>.
14. Merrill RM, Frankenfeld CL, Freeborne N, Mink M. Behavioral Epidemiology. Principles and Applications. – Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2016. 298 p.
15. Forensic Epidemiology in the Global Context. Ed. by S. Loue. – New York: Springer, 2013. 157 p.
16. Strom BL. Study designs available for pharmacoepidemiology studies. In: Pharmacoepidemiology. 3<sup>rd</sup> Ed. Ed. by B.L. Strom. – Baffins Lane, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2000. P. 17-30.
17. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Amer J Epidemiol.* 1991;133(7):635-48. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115939.
18. Evans AS. Causation and disease: The Henle-Koch postulates revisited. *Yale J Biol Med.* 1976;49(2):175-95.
19. Koterov AN. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and Radiation Aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations. *Radiats Biol Radioecol.* ('Radiation biology. Radioecology', Moscow). 2019;59(1):5-36. DOI: 10.1134/S0869803119010065. (In Russian. English abstract.)
20. Blackburn H, Labarthe D. Stories from the evolution of guidelines for causal inference in epidemiologic associations: 1953-1965. *Amer J Epidemiol.* 2012;176(12):1071-7. DOI: 10.1093/aje/kws374.
21. Schlesselman JJ. 'Proof' of cause and effect in epidemiologic studies: criteria for judgment. *Prev Med.* 1987;16(2):195-210. DOI: [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(87\)90083-1](https://doi.org/10.1016/0091-7435(87)90083-1).
22. Bhopal RS. Concepts of Epidemiology: Integrated the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. 3<sup>rd</sup> Ed. – Oxford: University Press, 2016. 442 p.
23. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General Rockville, MD: Office of the Surgeon General, US Public Health Service, 2004. 910 p. <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf> (Address data 2019.01.23).
24. Goodman SN, Samet JM. Cause and Cancer Epidemiology. In: Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. 4<sup>th</sup> Ed. Ed. by M.J. Thun et al. – New York: Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc, USA, 2018. P. 97-104.
25. Vlasov VV. Epidemiology. 2<sup>nd</sup> Ed, rev. – Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. (In Russian).
26. Answers. Statistics. Offset – Minsk: BSU, 2010. 38 p. (In Russian).
27. Pearson Correlation Criterion. Site Medical Statistics. <http://medstatistic.ru/theory/pirson.html> (Address data 2019.01.23). (In Russian).
28. Cheat Sheet by statistics. Russia, 2013. 170 p. Site StudFiles. <https://studfiles.net/preview/435908/> (Address data 2019.01.26). (In Russian).
29. Schwab JJ, Schwab ME. Sociocultural Roots of Mental Illness. An Epidemiologic Survey. – New York: Springer US, 1978. 338 p.
30. Kornysheva EA, Platonov DY, Rodionov AA, Shabashov AE. Epidemiology and Statistics as Tools of Evidence-Based Medicine. 2<sup>nd</sup> Ed, revised and updated. Tver, 2009. 80 p. (In Russian).
31. Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, et al. Strength of association. Report 1. Graduation of relative risk. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(4):5-15. DOI: 10.12737/article\_5d1adb25725023.14868717 (In Russian. English abstract.)
32. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2<sup>nd</sup> ed. Hillsdale. – Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. 1988. 567 p.
33. Bushman BJ, Anderson CA. Media violence and the American public. Scientific facts versus media misinformation. *Amer Psychol.* 2001;56(6-7):477-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0003-066X.56.6-7.477>.
34. Ferguson CJ. Is psychology research really as good as medical research? Effect size comparisons between psychology and medicine. *Rev Gen Psychol.* 2009;13(2):130-6. DOI: 10.1037/a0015103.
35. Ferguson CJ. Everybody knows psychology is not a real science: Public perceptions of psychology and how we can improve our relationship with policymakers, the scientific community, and the general public. *Amer Psychologist.* 2015;70(6):527-42. DOI: 10.1037/a0039405.
36. Epidemiology: Principles and Practical Guidelines. Ed. by J. Van den Broeck, J.R. Brestoff. – Dordrecht: Springer, 2013. 621 p.
37. Nesselrode KP, Grimm LG. Statistical Applications for the Behavioral and Social Sciences. 2<sup>nd</sup> Ed. – New York: John Wiley & Sons, 2019. 930 p.
38. Egilman D, Kim J, Biklen M. Proving causation: the use and abuse of medical and scientific evidence inside the courtroom – an epidemiologist's critique of the judicial interpretation of the Daubert ruling. *Food Drug Law J.* 2003;58(2):223-50.
39. Hunter RJ, Jr, Shannon JH, Amoroso HJ. How to manage issues relating to the use of trial experts: standards for the introduction of expert testimony through judicial 'Gate-Keeping' and scientific verification. *J Man Strategy.* 2018;9(1): 11 p. DOI: 10.5430/jms.v9n1p1.
40. Guzelian PS, Victoroff MS, Halmes NC, et al. Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for causation. *Hum Exp Toxicol.* 2005;24(4):161-201. DOI: 10.1191/0960327105ht517oa.
41. Chaddock RE. Principles and methods of statistics. – Boston, New York, [etc.]. 1925. 471 p.
42. Bruce D, Reineke LH. Correlation alinement charts in forest research. A method of solving problems in curvilinear multiple correlation. USA Department of Agriculture, Washington. Technical Bulletin № 210. February 1931. 88 p.

43. Sturtevant AP. Quantitative demonstration of the presence of spores of *Bacillus larvae* in honey contaminated by contact with American foulbrood. *J Agricult Res.* 1936;52(9):697-704.
44. Trask PD. Relation of salinity to the calcium carbonate content of marine sediments. Professional paper 186–N. In: United States Geological Survey Professional Paper. Property of Michigan Libraries. Washington: USA Government Printing Office, 1936. P. 273-99. DOI: <https://doi.org/10.3133/pp186N>.
45. Correlation strength indicators. Site StudFiles. <https://studfiles.net/preview/2404034/page:8/> (Address data 2019.01.26). (In Russian).
46. Sobolev I, Babichenko S. Application of the wavelet transform for feature extraction in the analysis of hyperspectral laser-induced fluorescence data. *Int J Remote Sensing.* 2013;34(20):7218-35. DOI: 10.1080/01431161.2013.817714.
47. Buriak A, Vasylieva T, Lyeonov S. Systemically important domestic banks: an indicator-based measurement approach for the Ukrainian banking system. *Prague Economic Papers.* 2015;24(6):715-28. DOI: 10.18267/j.pep.531.
48. Sapon N, Nikiforova A. Correlation between access to health care and stroke mortality. *Ukrainian Neurosurg J.* 2016(2):54-62. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj\\_2016\\_2\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2016_2_9) (Address data: 02.02.2019).
49. Rouiga IR, Vladimirova ON, Belyakova GY, et al. Methodological aspects of the regional innovative development evaluation with focus on investment flows. *Indian J Sci Technol.* 2016;9(37): 9 p. DOI: 10.17485/ijst/2016/v9i37/102175.
50. Zhanatauov SU. The inverse model of multiple linear regression analysis. *ISJ Theoretical & Applied Science.* 2018;60(4):201-12. DOI: 10.15863/TAS.
51. Gubin AV, Prudnikova OG, Kamysheva VV, et al. Clinical testing of the Russian version of the SRS-22 questionnaire for adult scoliosis patients. *Hirurgia Pozvonochnika (Spine surgery).* 2017;14(2):31-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2017.2.31-40>. (In Russian).
52. Cohen J. The statistical power of abnormal-social psychological research: a review. *J Abnorm Soc Psychol.* 1962;65(3):145-53. DOI: 10.2307/1161884.
53. Cohen J. Power Primer. *Psychological Bulletin.* 1992;112(1):155-9. DOI: 10.1037/0033-2909.112.1.155.
54. Lomax RG, Hahs-Vaughn DL. *Statistical Concepts. A Second Course.* 4th Ed. – New-York: Taylor & Francis Group, LLC, 2012. 516 p.
55. Divaris K, Vann WF, Jr, Baker AD, Lee JY. Examining the accuracy of caregivers' assessments of young children's oral health status. *J Amer Dent Assoc.* 2012;143(11):1237-47. DOI: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2012.0071>.
56. Neill J. Survey research & design in psychology. Lecture 4. 2018. [https://upload.wikimedia.org/wikiversity/en/fd/SRDP\\_Lecture04Handout\\_Correlation\\_6slidesperpage.pdf](https://upload.wikimedia.org/wikiversity/en/fd/SRDP_Lecture04Handout_Correlation_6slidesperpage.pdf) (Address data 2019.01.29).
57. Yavna DV, Kupriyanov IV, Bunyaeva MV. Sensory and perceptual processes: a tutorial. Under scientific. ed. V.V. Babenko. – Rostov-on-Don: Publishing House of the Southern Federal University, 2016. 140 p. (In Russian).
58. Cohen BH, Lea RB. *Essentials of Statistics for the Social and Behavioral Sciences.* – Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2004. 291 p.
59. Bakeman R, Robinson B.F. *Understanding Statistics in the Behavioral Sciences.* – Lawrence Erlbaum Associates, 2005. 363 p.
60. Wilcox R. *Modern Statistics for the Social and Behavioral Sciences. A Practical Introduction.* – CRC Press. Taylor & Francis Group, 2012. 840 p.
61. Aron AC. *Statistics for the Behavioral and Social Sciences: A Brief Course.* 5th Ed. – Pearson Education Limited, 2014. 486 p.
62. Kraska-Miller M. *Nonparametric Statistic for Social and Behavioral Sciences.* – CRC Press. Taylor & Francis Group, 2014. 232 p.
63. Gravetter FJ, Wallnau LB. *Statistics for the Behavioral Sciences.* 10th Ed. – Mason, OH, United States: Cengage Learning, 2017. 755 p.
64. Meyer GJ, Finn SE, Eyde LD, et al. Psychological testing and psychological assessment. A review of evidence and issues. *Amer Psychol.* 2001;56(2):128-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0003-066X.56.2.128>.
65. Hemphill JF. Interpreting the magnitudes of correlation coefficients. *Amer Psychol.* 2003;58(1):78-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0003-066X.58.1.78>.
66. Elementary Statistics. Tutorials. Effect size. Site Emory University. <http://www.psychology.emory.edu/clinical/blwise/Tutorials/SCATTER/scatterplots/effect.htm> (Address data 2019.01.29).
67. Rosenthal JA. Qualitative descriptors of strength of association and effect size. *J Soc Serv Res.* 1996;21(4):37-59. [https://doi.org/10.1300/J079v21n04\\_02](https://doi.org/10.1300/J079v21n04_02).
68. Berry KJ, Johnston JE, Mielke PW, Jr. *The Measurement of Association. A Permutation Statistical Approach.* – Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2018. 647 p.
69. De Menezes RF, Bergmann A, Thuler LC. Alcohol consumption and risk of cancer: a systematic literature review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(9):4965-72.
70. Rosenthal R. Effect sizes in behavioral and biomedical research: estimation and interpretation. In: *Validity and Social Experimentation: Donald Campbell's Legacy.* Ed. by L. Bickman. – Newbury Park, CA: Sage. 2000;1: P. 121-39.
71. Garb HN, Klein DF, Grove WM. Comparison of medical and psychological psychological tests. *Amer Psychol.* 2002;57(2):137-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0003-066X.57.2.137>.
72. Rosnow RL, Rosenthal R. Effect sizes for experimenting psychologists. *Canadian J Exper Psychol.* 2003;57(3):221-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/h0087427>.
73. Rutledge T, Loh C. Effect sizes and statistical testing in the determination of clinical significance in behavioral medicine research. *Ann Behav Med.* 2004;27(2):138-45. DOI: 10.1207/s15324796abm2702\_9.
74. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Preliminary report: Findings from the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med.* 1988;318(4):261-4. DOI: 10.1056/NEJM198801283180431.
75. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med.* 1989;321(3):129-35. DOI: 10.1056/NEJM198907203210301.
76. Wuensch K. Cohen's conventions for small, medium, and large effects. East Carolina University. 2009. Site University of Cambridge. MRC. Cognition and Brain Science Unite. MRC CBU Wiki. <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/statswiki/> (Address data 2019.01.18); DOC: <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/statswiki/FAQ/effectSize?action=AttachFile&do=get&target=esize.doc> (Address data 2019.01.18).
77. Murphy KR, Myers B. *Statistical Power Analysis. A Simple and General Model for Traditional and Modern Hypothesis Tests.* 2nd Ed. – New York: Lawrence Erlbaum Associates, 2004. 160 p.
78. Kline RB. *Beyond Significance Testing. Statistics Reform in the Behavioral Sciences.* 6th Ed. – Baltimore: United Book Press, 2013. 349 p.
79. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. – New York. 2015. 86 p.
80. Tallacchini M. Before and beyond the precautionary principle: epistemology of uncertainty in science and law. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;207(2 Suppl):645-51. DOI: 10.1016/j.taap.2004.12.029.
81. Stirling A, Coburn J. From CBA to precautionary appraisal: practical responses to intractable problems. *Hastings Cent Rep.* 2018;48(Suppl 1):S78-87. DOI: 10.1002/hast.823.
82. Francis T, Kornis R, Voight R, et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials–Summary report. *Amer J*

- Public Health Nations Health. 1955;45(5 Pt 2):1-63. DOI: 10.1177/1740774511399110.
83. Bourne PA, Hudson-Davis A. Psychiatric induced births in Jamaica: homicide and death effects on pregnancy. *Psychol Behav Sci Int J*. 2016;1(1): 6 p. DOI: 10.19080/PBSIJ.2016.01.555558.
  84. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012;24(3):69-71.
  85. Schober P, Boer C, Schwarte L.A. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1763-68. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002864.
  86. Rule of thumb for interpreting the size of a correlation coefficient. <http://oak.ucc.nau.edu/rh232/courses/EPS525/Handouts/Correlation%20Coefficient%20Handout%20-%20Hinkle%20et%20al.pdf> (Address data 2019.01.30).
  87. Pearson correlation coefficient achieves value from 1. Site Int Islamic University Malaysia. <https://www.coursehero.com/file/p38grr1/Pearson-correlation-coefficient-achieves-value-from-1-to-1-meaning-the> (Address data 2019.01.30).
  88. Kotlik JW, Williams HA, Jabor MK. Reporting and interpreting effect size in quantitative agricultural education research. *J Agricult Edu*. 2011;52(1):132-42. DOI: 10.5032/jae.2011.01132.
  89. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied Statistics for the Behavioral Sciences*. – Chicago: Rand McNally College Pub. Co. 1979. 479 p.
  90. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied Statistics for the Behavioral Sciences*. 5th Ed. – Boston: Houghton Mifflin. 2003. 756 p.
  91. Correlation Coefficients. *Applied Statistics – Lesson 5*. Andrews University (Michigan). 2005. <https://www.andrews.edu/~calkins/math/edrm611/edrm05.htm> (Address data 2019.01.30).
  92. Moore D. *The Basic Practice of Statistics*. 6th Ed. Ed. by D. Moore, W.I. Notz, M.A. Fligner. Publisher: W.H. Freeman, 2012. 989 p.
  93. Rumsey DJ. *Statistics For Dummies*. 2nd Ed. – New York: For Dummies, 2016. 411 p.
  94. Evans JD. *Straightforward statistics for the behavioral sciences*. – Pacific Grove, Calif.: Brooks/Cole Publ. Co: An International Thomson Publ. Co, 1996. 624 p.
  95. Chakkapark J, Vinitwatanakun W. The relationship between division heads' leadership styles and teacher satisfaction at Siam Commercial College of Technology. *Scholar: Hum Sci*. 2017;9(1):36-47.
  96. Miletic M, Vukusic M, Mause G, Galinac T. Relationship between design and defects for software in evolution. In: *Proceedings of the SQAMIA 2017: 6th Workshop of Software Quality, Analysis, Monitoring, Improvement, and Applications*. Ed. by Z. Budimac. – Belgrade, Serbia, 11-13.9.2017. <http://ceur-ws.org/Vol-1938/paper-mil.pdf> (Address data 2019.01.30).
  97. Gerguri D. Leader-staff relationships in Kosovo customs: leadership and its impact on customs effectiveness. *Styles of Communication*. 2018;10(1):108-24. <https://www.researchgate.net/publication/327308003> (Address data 2019.01.30).
  98. Pearson's correlation. Site Statstutor. Statistics support for students. UK. [www.statstutor.ac.uk/resources/uploaded/pearsons.pdf](http://www.statstutor.ac.uk/resources/uploaded/pearsons.pdf) (Address data 2019.01.30).
  99. Buhl A, Zofel P. *SPSS Version 10. 7th revised & extended Ed.* – Munchen etc: Addison Wesley Bunnell D, 2000.
  100. Grijbovski AM, Ivanov SV, GorbatoVA MA. Correlation analysis of data using Statistica and SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie (Science & Healthcare)*. 2017(1):7-36. <https://cyberleninka.ru/article/n/korreljatsionnyj-analiz-dannyh-s-ispolzovanijem-programmnogo-obepecheniya-statistica-i-spss> (Address data 2019.01.30). (In Russian; English abstract.)
  101. Pearson and Spearman correlation coefficients. Training material. The site of K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University. [http://yspu.org/images/1/1f/Тема\\_5\\_Коэффициенты\\_корреляции\\_Пирсона\\_и\\_Спирмена.pdf](http://yspu.org/images/1/1f/Тема_5_Коэффициенты_корреляции_Пирсона_и_Спирмена.pdf) (Address data 2019.01.30). (In Russian).
  102. Pearson Product-Moment Correlation. In site: 'We make statistics easy. The ultimate IBM SPSS Statistics guides'. <https://statistics.laerd.com/statistical-guides/pearson-correlation-coefficient-statistical-guide.php> (Address data 2019.01.30).
  103. Interpreting *r*. CSU Department of Statistics. 2014. <http://www.stat.colostate.edu/inmem/gumina/st201/pdf/Regression-Correlation.pdf> (Address data 2019.01.30).
  104. Karadimitriou SM. Correlation in R. Statstutor Community Project. University of Sheffield. [https://www.sheffield.ac.uk/polopoly\\_fs/1.536458!/file/MASH\\_Correlation\\_R.pdf](https://www.sheffield.ac.uk/polopoly_fs/1.536458!/file/MASH_Correlation_R.pdf) (Address data 2019.01.31).
  105. Gerstman BB. Correlation. StatPrimer (Version 7.0). Faculty websites inside. 2016. <http://www.sjsu.edu/faculty/gerstman/StatPrimer/correlation.pdf> (Address data 2019.01.31).
  106. Kharchenko MA. *Correlation Analysis. Textbook for Universities*. – Voronezh: Publishing and Printing Center of the Voronezh State University, 2008. 31 p. (In Russian).
  107. Hopkins WG. A new view of statistics. A scale of magnitudes for effect statistics. 2002. <http://www.sportsci.org/resource/stats/effectmag.html> (Address data 2019.02.01).
  108. Bruce N, Pope D, Stanistreet D. *Quantitative Methods for Health Research. A Practical Interactive Guide to Epidemiology and Statistics*. 2nd Ed. – Oxford: John Wiley & Sons, 2019. 545 p.
  109. Jackson SL. *Statistics Plain and Simple*, 2nd Ed. – Belmont, CA: Cengage/Wadsworth, 2009. 377 p.
  110. Dancy CP, Reidy J. *Statistics without Maths for Psychology*. 4th Ed. – Harlow: Pearson Education Limited, 2007. 619 p.
  111. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med*. 2018;18(3):91-3. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.08.001.
  112. Chan YH. *Biostatistics 104: correlational analysis*. *Singap Med J*. 2003;44(12):614-9.
  113. Koterov AN. From very low to very large doses of radiation: new data on ranges definitions and its experimental and epidemiological basing. *Medical Radiology and Radiation Safety (Moscow)*. 2013;58(2):5-21. (In Russian. English abstract).
  114. Burnand B, Kernan WN, Feinstein AR. Indexes and boundaries for "quantitative significance" in statistical decisions. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(12):1273-1284. DOI: 10.1016/0895-4356(90)90093-5.
  115. Kline PA. *Handbook of Test Construction*. – London: Routledge, 1987. 250 p.
  116. Kline PA. *A Handbook of Test Construction. Introduction to Psychometric Design*. – London and New York: Routledge Taylor & Francis Group, 2015. 259 p.
  117. Spearman's Correlation. Site Statstutor. UK. <http://www.statstutor.ac.uk/resources/uploaded/spearmans.pdf> (Address data 2019.02.01).
  118. McGhee RL, Ehrler DJ, Buckhalt JA, Phillips C. The relation between five-factor personality traits and risk-taking behavior in preadolescents. *Psychology*. 2012;3(8):558-61. DOI: 10.4236/psych.2012.38083.
  119. Reinard JC. *Communication Research Statistics*. – SAGE Publications, 2006. 600 p.
  120. Koterov AN, Zharkova GP, Biryukov AP. Tandem of radiation epidemiology and radiobiology for practice and radiation protection// *Medical Radiology and Radiation Safety (Moscow)*. 2010; 55(5):48-73. (In Russian. English abstract).
  121. Biryukov AP, Vasil'ev EV, Dumansky SM, Belyikh LN. Information-analytical support for radiation-epidemiological research activities. *Medical Radiology and Radiation Safety (Moscow)*. 2014; 59(6):34-42. (In Russian. English abstract).
- For citation:** Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, Kalininna MV, Biryukov AP, Lastochkina EM, Molodtsova DV, Wainson AA. Strength of association. Report 2. Graduation of correlation size. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(6):12-24 (Russian). DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24

**В.Ю. Соловьев, А.Ю. Бушманов, В.В. Зорин, М.И. Грачев**

## **КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К СОЗДАНИЮ КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ ПРОТИВОРАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКОДОЗНЫХ ПОЛЕЙ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: soloviev.fmbc@gmail.com

В.Ю. Соловьев – зав. лаб., д.б.н., к.т.н., с.н.с.; А.Ю. Бушманов – проф., первый заместитель ген. директора, д.м.н., проф.; В.В. Зорин – в.н.с., к.м.н.; М.И. Грачев – в.н.с., к.м.н.

### **Реферат**

Рассматриваются общие подходы и критерии к обоснованию комплексной системы противорадиационной защиты (ПРЗ) человека-оператора в условиях работы в высокодозных полях ионизирующего излучения. При планировании работ в подобных условиях целесообразно рассматривать комплекс мероприятий организационного, технического и медицинского характера. Каждое мероприятие имеет свои предельные возможности по уменьшению дозовой нагрузки на человека-оператора или развития у него неблагоприятных последствий облучения, и в ряде случаев только их комбинация может дать определенный защитный эффект, позволяющий осуществлять необходимую деятельность в таких условиях. Если человек-оператор работает в подвижных технических объектах (например, бульдозер, гусеничный вездеход, вертолет и т.п.), важное место занимает вопрос усиления технической составляющей ПРЗ, прежде всего, за счет инженерной проработки конструкции дополнительных элементов защиты. Дается медико-биологическое обоснование оптимальности такой защиты – обеспечение максимальной защиты жизненно важных органов, в первую очередь, красного костного мозга, значимый объем которого сосредоточен в костях в области поясничных позвонков, крестца и таза. Рассмотрено несколько примеров выполнения профессиональной деятельности человека-оператора в условиях высокодозных полей ионизирующего излучения и экспертная оценка предельных возможностей технической и медицинской составляющей комплексной ПРЗ.

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, высокие дозы, противорадиационная защита, медико-биологические аспекты

Поступила: 12.03.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

### **Введение**

Основной целью противорадиационной защиты (ПРЗ) человека-оператора в условиях необходимости проведения аварийных либо иных работ в высокодозных полях ионизирующего излучения является максимально возможное снижение последствий облучения, связанных с его жизнью и здоровьем.

Базовыми принципами ограничения доз облучения согласно НРБ-99/2009 персонала (оператора) в аварийных ситуациях являются недопущение облучения в дозах на уровне детерминированных эффектов и ограничение риска отдаленных (стохастических) эффектов [1, 2]. Однако при этом нельзя полностью исключить возможность существования условий, связанных с большими дозовыми нагрузками, приближающимися к значениям, при которых возможно развитие костномозговой формы острой лучевой болезни, и представляющим прямую угрозу для жизни и здоровья.

Вариантов подобных ситуаций может быть множество и в настоящей статье их анализ и классификация не обсуждаются. Лишь отдельные подобные ситуации рассмотрены в качестве отдельных примеров.

### **Составляющие комплексной системы ПРЗ**

В общем виде оптимальная система ПРЗ носит комплексный, многоуровневый характер и состоит из взаимосвязанных организационных, технических и медицинских мероприятий. Принятие (административного) решения о возможности проведения конкретных работ, в том числе и проводимых при планируемом повышенном облучении, зависит от характеристик поля излучения, создаваемого в месте

проведения работ, а также вида деятельности, которую необходимо осуществить.

В ряде случаев облучение человека выше регламентированных пределов можно предотвратить чисто организационными мероприятиями (например, сокращением продолжительности пребывания в зоне радиоактивного загрязнения и/или четкой организацией труда с предварительным анализом всех необходимых рабочих операций). Однако, могут быть ситуации, когда этого оказывается недостаточно и необходимо рассматривать следующие уровни защиты – технические и медицинские мероприятия.

Под техническими (или инженерно-техническими) мероприятиями подразумевается, прежде всего, комплекс мер по усилению физической защиты человека-оператора. В рассмотренных ниже примерах предполагается выполнение определенных видов деятельности отдельного оператора или экипажей в условиях высокодозных полей излучения с использованием подвижных объектов наземной или воздушной техники.

И, наконец, третий уровень ПРЗ – комплекс медицинских мероприятий. В качестве таковых может применяться набор специальных как профилактических, так и лечебных медицинских препаратов.

Рассмотрим теперь несколько конкретных примеров необходимых работ в высокодозных полях ионизирующего излучения.

#### ***Работа оператора (водителя) бульдозера по снятию радиоактивно загрязненного грунта после радиоактивного выброса в результате радиационной аварии***

Если принципиально отсутствует возможность осуществлять работу с помощью роботизирован-

ных комплексов без участия человека и невозможно ограничиться решением чисто организационных вопросов, необходимо проанализировать возможность использования дополнительных мероприятий, прежде всего, технического характера. Можно, конечно, экспрессно осуществлять интуитивно правильные по существу, однако низкоэффективные мероприятия по усилению физической защиты, например, подкладывание свинцового листа под сиденье, как это делалось при ликвидации последствий Чернобыльской аварии 1986 г. Однако спектрально-угловые характеристики поля излучения от радиоактивно загрязненной местности (РЗМ) имеют направленность не только вверх из-под днища бульдозера, но и со всех сторон, и такая защита не является оптимальной. Для создания максимального защитного эффекта необходим инженерный расчет для модернизации специализированной техники с усиленной ПРЗ человека-оператора в заводских условиях. В этом случае реализуется концепция индивидуальной защиты.

Совершенно очевидно, что при прочих равных условиях физическая составляющая оптимальной системы ПРЗ будет обладать меньшей массой, если она будет приближена к защищаемому критическому органу – т.н. локальная защита. Более того, локальная защита может быть сконструирована таким образом, чтобы защищать, прежде всего, жизненно важные органы. Медико-биологические аспекты в обоснование такой защиты изложены ниже. Как показывают наши предварительные ориентировочные расчеты, максимальный защитный эффект для данной рассматриваемой ситуации может быть достигнут с коэффициентом 2–5. Однако следует отметить, что максимальные значения могут быть получены лишь при значительном изменении массо-габаритных характеристик изделия в целом за счет дополнительной ПРЗ, которые могут вступать в противоречие с предельными техническими возможностями (дополнительная масса, габариты, измененная эргономика) базового объекта, на который предполагается установить дополнительную защиту. Этот факт является крайне важным в связи с тем, что наилучшую защищенность от гамма-излучения можно получить при использовании конструктивных материалов с большим атомным номером (одним из наиболее подходящих материалов в этой связи является свинец).

#### ***Преодоление экипажем радиоактивно загрязненной местности (РЗМ) с высоким уровнем загрязнения на специальном транспорте***

В этом случае в технической составляющей ПРЗ целесообразно реализовать концепцию комплексной защиты экипажа с комбинацией коллективной и индивидуальной защиты. Под коллективной защитой подразумевается ее техническая составляющая по защите всего транспортного отсека для экипажа, а под индивидуальной – некоторые элементы защиты (рабочих мест) каждого члена экипажа. Если речь идет о специ-

альном транспорте на базе армейских вездеходов, то, согласно нашей предварительной оценке, предельная эффективность комплексной ПРЗ может быть достигнута на уровне 3–10 в зависимости от конкретного вида базовой техники, на которые могут быть установлены элементы ПРЗ.

#### ***Работа экипажа вертолета в эпицентре крупной радиационной аварии типа Чернобыльской 1986 г.***

Спектрально-угловые характеристики поля излучения в этом случае могут существенно отличаться от таковых для РЗМ. Главное отличие от описанных выше ситуаций состоит в том, что деятельность экипажа вертолета может осуществляться в радиоактивном облаке и, несмотря на то, что из зоны реактора снизу идет мощное излучение, излучение с геометрией «четыре пи» или «со всех сторон» также может быть значимым. К тому же крайне важно в такой ситуации эффективно защищать органы дыхания от попадания радиоактивных продуктов внутрь организма. Наша оценка показывает, что максимальная эффективность технической компоненты комплексной защиты экипажа вертолета может составлять не более 1,5–3.

#### ***Работа экипажа космического корабля при длительных межпланетных полетах***

Характеристика источника излучения в дальнем космосе существенно отличается от рассмотренных в предыдущих примерах. В спектре излучения в дальнем космосе преобладают быстрые протоны, которые в результате ядерных реакций с конструкцией космического корабля создают нейтронный компонент излучения. Наибольший защитный эффект от такого излучения может быть достигнут применением водородосодержащих материалов. Кроме того, уровень космического излучения не относится к категории высокодозных полей и назначение ПРЗ может относиться только проблеме минимизации радиационного риска для экипажей. Рассмотрение всех аспектов ПРЗ экипажей космических кораблей требует отдельного анализа и в данной работе такая проблема приведена только в виде примера. Массо-габаритные ограничения дополнительной ПРЗ путем применения локальной коллективной и индивидуальной защиты в этом случае имеют первостепенное значение.

#### ***Медико-биологические аспекты создания технического компонента ПРЗ***

Если учитывать, что при определенных экстремальных ситуациях предотвратить последствия облучения в виде острых радиационных поражений невозможно, физическая составляющая ПРЗ должна строиться на критериях оптимальной защиты жизненно важных органов.

Результаты биологических экспериментов отечественных ученых на лабораторных животных, проведенные в прошлом, показали, что физическая защита (экранирование) отдельных участков тела увеличивает

вероятность выживания животного в целом [3]. Одной из первых обобщающих работ в данном направлении явилась монография [4], где рассматривались механизмы, ответственные за гибель животных при облучении высокими дозами ионизирующего излучения. В целом предлагалась концептуальная гипотеза: вероятность выживания животного после облучения определяется долей выживших стволовых кроветворных клеток, расположенных в скелете животных, при этом вероятность выживания животного при неравномерном по телу облучении равна соответствующей вероятности выживания биообъекта при равномерном облучении, если доли выживших стволовых кроветворных клеток равны. Другими словами: любое неравномерное облучение по последствиям можно соотнести с соответствующим равномерным облучением. Предполагалось, что это также справедливо для человека.

Однако этот тезис оказался справедливым лишь отчасти. Дальнейшее развитие получили идеи, развитые в работах Г.П. Груздева и соавт. [5]. В них на основании анализа экспериментальных данных на лабораторных животных сформулирована гипотеза о «мозаичном» характере функционирования костно-мозгового кроветворения с преобладанием локальных восстановительных процессов после массовой клеточной гибели, т.н. «короткоранговый» механизм восстановления. Позднее этот феномен получил косвенное подтверждение по результатам анализа пострадиационной динамики концентрации форменных элементов периферической крови (прежде всего, нейтрофилов) у пострадавших при радиационных авариях, облученных в различных условиях неравномерности по телу [6–8]. Более того, предложен метод прогнозирования пострадиационной динамики концентрации форменных элементов периферической крови в острой фазе острой лучевой болезни человека при равномерном и неравномерном облучении, основанный на знании распределения дозы по телу. Результаты расчета по разработанной на этой основе математической модели показали удовлетворительное согласие с наблюдаемой динамикой у пострадавших в радиационных авариях [6, 8].

Таким образом, заложены фундаментальные основы для прогноза последствий неравномерного облучения человека и формулировки концепции оптимальной технической составляющей ПРЗ.

Исходя из сказанного выше, можно сформулировать такую концепцию в целом: оптимальная техническая составляющая ПРЗ должна преимущественно защищать участки тела (скелета) с максимальным содержанием в них красного костного мозга.

Известно, что красный костный мозг локализован в костях и скелете человека примерно в следующей пропорции (для взрослого человека): по 11 % в бедренных костях (в сумме – 22 %), около 18 % в безымянных костях таза и крестце, около 11 % в поясничных позвонках, остальное – грудных и шейных позвонках, ребрах, верхних конечностях и костях черепа [9]. Таким образом, в костях скелета в области поясничных

позвонков, крестца и таза вместе с берцовыми костями нижних конечностей содержится около 50 % суммарной массы красного костного мозга. Отсюда следует, что физическая составляющая ПРЗ будет оптимальной, если элементы локальной защиты будут преимущественно защищать эту область.

В случае, когда речь идет об уровнях ионизирующей радиации, которые существенно ниже пороговых значений для тканевых реакций, критерий эффективности ПРЗ следует трактовать в терминах эффективной дозы – величины, используемой как мера риска возникновения отдаленных последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности. Согласно НРБ-99/2009 [2], эффективная доза ( $E$ ) представляет собой сумму произведений эквивалентной дозы в органах и тканях  $H_{m_j}$ , зависящей от вида излучения, на соответствующие взвешивающие коэффициенты  $W_m$ , специфичные для отдельных органов и тканей:

$$R = \min \left\{ \sum_{i=1}^N \cdot \sum_{j=1}^M \cdot \sum_{k=1}^L \cdot W_{R_i} \cdot D_k^{(i,j)} \right\} \quad (1)$$

где  $D_k^{(i,j)}$  – поглощенная доза в  $k$ -ом участке тела человека ( $k = 1, \dots, L$ ), от  $i$ -го вида излучения ( $i = 1, \dots, N$ ) с коэффициентами  $W_{R_i}$ , в  $j$ -ом органе ( $j = 1, \dots, M$ ) с коэффициентами  $W_{m_j}$ ,  $L$ ,  $N$ ,  $M$  – количество участков разбиения тела человека, число рассматриваемых видов излучения и число рассматриваемых органов соответственно.

Разбиение на участки предполагается производить таким образом, чтобы градиент дозы внутри участка разбиения был минимальным и приемлемым для корректных расчетов. Таким образом, при разработке инженерной методики расчета ПРЗ приходим к необходимости разбиения тела человека на большое число участков, если имеется неравномерное распределение дозы по телу человека.

В этом случае, а также для случаев расчета распределения дозы по красному костному мозгу применима технология с использованием модели т.н. воксельного фантома [10]. Эта технология изначально предназначалась, в первую очередь, для планирования облучения человека в терапевтических целях. В результате получения томографической карты пациента, она обрабатывалась путем разбиения тела на ячейки и создавался компьютеризированный образ (модель) конкретного человека. Однако, в ряде, если не в большинстве случаев, можно ограничиться некоторым среднестатистическим образом человека. С этой целью был сконструирован компьютеризированный образ «стандартного» человека, отделеция мужчины и женщины и издана специальная публикация 110 МКРЗ [10], к которой прилагается диск с математическим образом воксельных мужского и женского фантомов.

Воксельный (ячеистый) фантом МКРЗ стандартного человека [10] представляет собой модель тела человека, помещенного в прямоугольный параллелепипед, заполненный воздухом, и разделенный на прямоугольные ячейки (воксели) одинакового размера.

Количество таких ячеек для мужского фантома ростом 170 см более 7 млн ( $254 \times 127 \times 222$ ), размер ячеек при этом  $2,14 \times 2,14 \times 8,00$  мм, для женского – более 14 млн ( $299 \times 137 \times 348$ ), размер ячеек  $1,78 \times 1,78 \times 4,84$  мм. Каждая ячейка несет в себе номер органа, к которому она принадлежит, а каждому органу соответствует свой материал (ткань), обозначающий содержимое этой ячейки, а также объемную плотность материала. Ячейки, не принадлежащие к фантому, заполнены воздухом. Задавая таким образом разные материалы, из которых состоит орган для разных составляющих ячеек, была получена трехмерная модель тела человека.

Технология использования воксельного фантома МКРЗ адаптирована для решения практических задач. Принципы использования воксел-фантомной технологии расчетов для целей аварийной дозиметрии подробно изложены в работах [11, 12]. Осуществление расчетов для выбора оптимального варианта конструкции ПРЗ также может быть выполнено с использованием данной технологии. Такая задача является чисто инженерной разработкой и технические детали в рамках настоящей работы не рассматриваются. При этом необходимо отметить, что состав, форма и масса конструктивных элементов защиты зависят от характеристик поля излучения в условиях, в которых будет функционировать защищаемый объект, а также от принципиальных ограничений на габариты, массу и эргономику дополнительных элементов конструкции ПРЗ. Наши предварительные оценки показывают, что использование математических расчетов с моделью воксельного фантома позволяют в ряде случаев дополнительно в 1,5–2 раза увеличить физическую составляющую ПРЗ по сравнению с интуитивным подходом к конструированию ПРЗ типа свинцового листа, подкладываемого под сиденье.

### Медицинские средства ПРЗ

Третий уровень комплексной системы ПРЗ представлен медицинскими средствами ПРЗ. Следует понимать, что медицинская составляющая в общей системе ПРЗ играет вспомогательную роль: ее применение необходимо при невозможности избежать сверхнормативного облучения за счет технических и организационных мероприятий, направленных на «защиту временем», «защиту расстоянием» и «защиту экранированием». Кроме того, медицинские средства ПРЗ не позволяют уменьшить физическую (поглощенную) дозу ионизирующего излучения и лишь повышают устойчивость организма к лучевому воздействию. Однако при сверхнормативном облучении этого достаточно, чтобы в ряде ситуаций сохранить жизнь, здоровье и дееспособность пострадавших [13].

Профилактические медицинские мероприятия включают применение специальных медикаментозных средств до воздействия сверхнормативного облучения. Лечебные мероприятия предусматривают оказание медицинской помощи при радиационных поражениях путем использования средств и методов патогенетической и симптоматической терапии состо-

яний, угрожающих жизни, здоровью и дееспособности пораженных [14]. Средства, применяемые для осуществления профилактических и лечебных мероприятий в условиях действия ионизирующего излучения, получили наименование «медицинские средства радиационной защиты» [13].

В качестве профилактических противолучевых препаратов при внешнем облучении используют радиопротекторы, средства длительного поддержания повышенной радиорезистентности организма и средства профилактики первичной реакции на облучение [14]. Наибольшее практическое значение для целей медицинской ПРЗ имеют индралин, цистамин и ондансетрон.

Индралин (препарат Б-190) является радиопротектором экстренного действия, предназначенным для сохранения жизни пораженных и снижения тяжести острого лучевого поражения организма при угрозе облучения в дозах более 1 Гр. Ожидаемый противолучевой эффект радиопротектора для человека по фактору уменьшения дозы (ФУД) – до 1,5 [15]. Препарат назначается внутрь в регламентированной дозе за 10–15 мин до предполагаемого облучения. Продолжительность его действия составляет около 1 ч, допускается повторный прием препарата через 1 ч после первого применения.

Цистамин как средство противорадиационной медицинской защиты применяется при угрозе высокоинтенсивного воздействия гамма- или гамма-нейтронного излучения, при котором не исключается вероятность облучения в дозах, вызывающих острую лучевую болезнь. Препарат принимают за 30–60 мин до облучения. В течение первых суток при угрозе облучения возможен его повторный приём через 4–6 ч после первого применения [14]. Необходимо отметить, что при одновременном совместном применении цистамина и индралина примерно за 15 мин до предполагаемого облучения их радиозащитная эффективность суммируется [16].

Для профилактики первичной реакции наиболее эффективным обладает латран (ондансетрон), включенный в аптечку для персонала в качестве противорвотного средства для предупреждения и купирования проявлений первичной реакции на облучение. Следует учитывать, что подобные средства не уменьшают риск смертельного исхода при облучении в дозах, вызывающих тяжелую и крайне тяжелую степень острой лучевой болезни, однако позволяют осуществлять операторную деятельность в высокодозных полях излучения в полном объеме [13, 17].

Необходимо отметить, что наибольшая эффективность противолучевых средств достигается при условии последовательного использования препаратов различного целевого назначения в оптимальные для каждого из препаратов сроки [16]. Теоретический предельный коэффициент снижения риска смертельных исходов от костномозговой формы острой лучевой болезни при применении медицинских средств радиационной защиты равен 3. Для реальных противолучевых

средств он не превышает 1,5. Решение о целесообразности применения медицинских средств принимается при наличии показаний, основанных на комплексной оценке радиационной обстановки, сопутствующих облучению условий деятельности и данных дозиметрического контроля. В условиях радиационных воздействий защитные эффекты медицинских и технических средств защиты, как правило, суммируются и дополняют друг друга.

### **Алгоритм принятия решения о комплексе мероприятий по ПРЗ**

При принятии решения о необходимости проведения комплекса мероприятий по защите человека, работающего в условиях ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, можно предложить использовать следующий алгоритм принятия решений.

На первом этапе производится анализ условий облучения для выполнения необходимой работы и осуществляется выбор дозовых критериев. Очевидно, в реальной ситуации могут быть известны характеристики поля излучения на месте проведения работ. Далее рассматривается вопрос: можно ли ограничиться штатным режимом проведения работ с невышением выбранных дозовых критериев при существующей системе технической составляющей ПРЗ подвижного объекта, в котором будет проводиться работа человека-оператора и могут ли дать требуемый эффект дополнительные технические (в рамках имеющихся возможностей) и медицинские мероприятия. И на основании такого анализа принимается решение о выполнении работы с использованием дополнительных технических и/или медицинских мер.

В планируемых возможных в будущем подобных ситуациях рассматриваются максимальные расчетные характеристики источника (спектрально-угловые характеристики поля излучения и максимальная мощность дозы). Далее оценивается время для выполнения необходимых работ человека-оператора (или экипажа) в защитном подвижном объекте с базовыми защитными техническими характеристиками изделия. В случае, если нет возможности осуществить комплекс необхо-

димых работ без превышения регламентных значений дозы, рассматриваются меры по усилению технической составляющей ПРЗ, используя изложенные выше концептуальные положения. В случае, когда технические возможности изделия допускают усиление ПРЗ до тех пределов, которые в комплексе позволяют на данном изделии решать планируемый круг стоящих задач, принимается решение о конструкторской проработке и последующей реализации проекта усиления ПРЗ рассматриваемого изделия.

### **Заключение**

При планировании защиты человека-оператора, работающего в условиях высокодозных полей ионизирующего излучения, целесообразно рассматривать комплекс мероприятий, а именно организационной, технической и медицинской составляющих противорадиационной защиты. Каждое мероприятие имеет свои предельные возможности по уменьшению дозовой нагрузки на человека или проявления нежелательных реакций на облучение, и в ряде случаев только их комбинация может дать определенный защитный эффект, позволяющий осуществлять деятельность в таких условиях. Если человек-оператор работает в подвижных технических объектах (например, бульдозер, гусеничный вездеход, вертолет и т.п.) важное место занимает вопрос усиления технической составляющей ПРЗ, прежде всего, за счет инженерной проработки конструкции дополнительных элементов защиты. Концепция оптимизации такой защиты предусматривает обеспечение максимальной защиты посредством локального экранирования жизненно важных органов человека-оператора, в первую очередь, красного костного мозга, значимый объем которого сосредоточен в костях в области поясничных позвонков, крестца и таза вместе с берцовыми костями.

**Для цитирования:** Соловьев В.Ю., Бушманов А.Ю., Зорин В.В., Грачев М.И. Концептуальный подход к созданию комплексной системы противорадиационной защиты в условиях воздействия высокодозных полей ионизирующего излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 25–30.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-25-30

## **Conceptual Approach to Creating a Complex System of Radiation Protection in the Conditions of Influence of High-Dose Fields of Ionizing Radiation**

**V.Yu. Soloviev, A.Yu. Bushmanov, V.V. Zorin, M.I. Grachev**

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

V.Yu. Soloviev – Head of Lab., PhD Tech., Dr. Sci. Biol.; A.Yu. Bushmanov – Deputy Director, Dr. Sci. Med., Prof.; V.V. Zorin – Leading Researcher, PhD Med.; M.I. Grachev – Leading Researcher, PhD Med.

### **Abstract**

The general approaches and criteria for substantiating the complex system of radiation protection (RP) of a human operator in the conditions of work in high-dose fields of ionizing radiation are considered. When planning work in such conditions, it is advisable to consider a set of measures of organizational, technical and medical nature. Each activity has its measures own limits to reduce the dose load on the human operator or the development of adverse effects of radiation, and in some cases only a combination of them can give a certain protective effect, allow to carry out the necessary activities in such conditions. If an operator works in mobile technical facilities (for example, a bulldozer, a caterpillar all-terrain vehicle, a helicopter, etc.) an important place is occupied

by the issue of strengthening the technical component of the RP, primarily by engineering the design of additional shield elements. The medicobiological rationale for the optimality of such protection is given maximum protection of vital organs, in the first place, red bone marrow, a significant volume of which is concentrated in the bones in the lumbar vertebrae, sacrum and pelvis. Several examples of the performance of professional activity of operator in the conditions of high-dose ionizing radiation fields and an expert evaluation of the limiting capabilities of the technical and medical component of the integrated RP are considered.

**Key words:** *ionizing radiation, high-doses, radiation protection, radiobiological aspects*

Article received: 12.03.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

#### REFERENCES

1. ICRP Publication 103. – Elsevier Ltd. 2007.
2. Radiation Safety Standards (NRB – 99/2009), SanPIN 2.6.1.2523–09, 72 p. (In Russian).
3. Saksonov PP. Anti-radiation Protection (Biological, Pharmacological, Physical). Fundamentals of Space Biology and Medicine (Joint USSA-USA Edition). – Moscow, Nauka. 1975;3:317-48. (In Russian).
4. Bond VP, Fliedner TM, Archanbeau JO. Mammalian Radiation Lethality: a Disturbance in Cellular Kinetics – N.Y.: Academic Press, 1965.
5. Gruzdev GP, Ivanova TA, Gordeeva AA, Scherbova EN. On the Functional Mosaic of the Bone Marrow (“Pulsating Clone”). Hematol Probl. 1980;5:36-9. (In Russian).
6. Soloviev VYu, Baranov AE, Konchalovsky MV, Chistopolsky AS. Prediction of Postradiation Dynamics of Neutrophil Concentration in Human Peripheral Blood under Nonuniform Irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 1997;42(3):17-23. (In Russian).
7. Soloviev VYu, Baranov AE, Khamidulin TM, Zinovieva NV. Human Acute Radiation Injuries Database. Report 3. Forecasting Specifics of Postradiation Peripheral Blood Granulocyte Concentration Dynamics in Bone Marrow Syndrome, Complicated By Radiation Burns in Case of Non-uniform Body Irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2013;58(6):30-5. (In Russian).
8. Baranov AE, Konchalovski MV, Soloviev WJu, Guskova AK. Use of Blood Cell Count Changes after Radiation Exposure in Dose Assessment and Evaluation of Bone Marrow Function. In: The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II. Clinical Experience and Follow-up since 1979. Eds. R.C. Ricks, S.A. Fry. P. 427-43.
9. ICRP Publication 23: Reference Man: Anatomical, Physiological and Metabolic Characteristics. – Pergamon Press, Oxford, 1975. 480 p.
10. ICRP Publication 110: Adult Reference Computational Phantoms. Ann. ICRP, 2009. 137 p.
11. Soloviev VYu, Khamidulin TM. Voxel Phantom Technology in Accidental Dosimetry: Perspectives. Medical Radiology and Radiation Safety. 2014;59(3):52-8. (In Russian).
12. Soloviev VYu, Kotchetkov OA, Tarasova EO, Khamidulin TM. Using Voxel Phantom Technology for Accidental Dosimetry: Comparison of Calculated and Experimental Data. ANRI. 2017;88(1):32-40. (In Russian).
13. Grebenyuk AN, Legeza VI., Milyaev AV, Starkov AV. Modern strategy of health protection and medical measures in radiation accidents. Radiation Hygiene. 2018;11(4):80-8. (In Russian).
14. Grebenyuk AN, Gladkikh VD. Modern Condition and Prospects for Development of Medicines for Prevention and Early Treatment of Radiation Injuries. Radiation Biology. Radioecology. 2019 Jan-Feb; 59(2):132-49. (In Russian).
15. Il'yin LA, Rudny NM, Suvorov NN. Indralin, a Radioprotector of Emergency Action. Anti-radiation Properties, Pharmacology, Mechanism of Action, Clinic. – Moscow, 1994. 436 p. (In Russian).
16. Khrisanfov SA. Experimental Substantiation of the Compatibility of Various Anti-Radiation Drugs. Diss. PhD Med. – Moscow, 1987. 118 p. (In Russian).
17. Martirosov KS, Zorin VV, Grigor'ev YuG, Andrianova IE. An Experimental Study of the Role of a Blockade of Serotonin 5-HT<sub>3</sub> Receptors and Dopamine D<sub>2</sub> Receptors in the Mechanism of the Occurrence of Early Radiation Vomiting in Monkeys. Radiation Biology Radioecology. 2000. May-June; 40(3):277-80. (In Russian).

**For citation:** Soloviev VYu, Bushmanov AYu, Zorin VV, Grachev MI. Conceptual Approach to Creating a Complex System of Radiation Protection in the Conditions of Influence of High-Dose Fields of Ionizing Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(6):25-30. (Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-25-30

## Issues of Safety and Civil Liability Insurance for Nuclear Damage from Small Nuclear Power Plants

V.F. Demin<sup>1</sup>, A.A. Golosnaya<sup>1</sup>, S.A. Korolev<sup>2</sup>, V.P. Kuznetsov<sup>1</sup>, V.I. Makarov<sup>1</sup>, V.M. Shmelev<sup>1</sup>

1. National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia. E-mail: vfdemin\_kiae@mail.ru;

2. National Research Nuclear University “MEPhI”, Moscow, Russia

V.F. Demin – Leading Researcher, Dr. Sci. Tech., PhD Phys.-Math., Assoc. Prof.; A.A. Golosnaya – Researcher;

S.A. Korolev – Post Graduate Student; V.P. Kuznetsov – Head of Operation Management; V.I. Makarov – Deputy Head of Dep.;

V.M. Shmelev – Advisor to the Head, Dr. Sci. Tech.

### Abstract

**Purpose:** To study the possibility of achieving assured safety for the environment and public in all modes of operation of small nuclear power plants (SNPP) and providing real civil liability insurance for nuclear risks at reasonable financial costs.

**Material and methods:** Particular attention on small nuclear power plants is driven by regional development, local communities and productions, which are not covered by centralized transport and energy supply. The peculiar properties and benefits of energy production at SNPP are considered, including: the possibility of locating in remote regions; the short construction period and the modular structure of SNPP; availability of potential to improve safety and reliability; reducing the size of the sanitary protection zone up to the boundaries of the technological site; the reality of liability insurance (full financial responsibility of the operator) for nuclear damage to third parties caused by an accident at SNPP at reasonable financial costs; industrial serial production; ability to move the entire nuclear power plants with small modular reactors in the assembled form, etc.

A comparative analysis of the technical characteristics of the SNPP and a conventional nuclear power plant from a safety perspective is made.

**Results:** The results of the SNPP safety analysis performed on the basis of the design documentation of the floating nuclear power plant “Akademik Lomonosov” is presented, with particular attention to assessing the consequences of design and beyond design basis accidents, in terms of probabilistic safety analysis and assessment of the maximum possible damage to third parties. The maximum possible damage to third parties from severe accidents is estimated to be about 0.5 billion RUR, which is hundreds of times less than damage from a catastrophic accident at a conventional NPP. Estimated costs for insurance of damage to third parties from an accident at SNPP will not exceed 1 kopeck/kWh. Possible approaches to civil liability insurance for nuclear risks and aspects of legal support are considered.

**Conclusions:** The results of the analysis allow to conclude that it is possible to provide in the future: the achievement of practically assured safety of the SNPP for the environment and the public in normal operation and possible design and beyond design basis accidents; real civil liability insurance for nuclear risks of SNPP at reasonable financial costs.

**Key words:** nuclear power plant, low power, transportable installation, safety, accident, nuclear damage, insurance

Article received: 12.08.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

### Introduction

Interest in nuclear power based on small nuclear power plants (SNPPs) is steadily growing up through the work of national and international organizations. The IAEA's INPRO on global nuclear energy sustainability addresses issues on legal and institutional support for international life cycles of SNPPs [1–4].

Particular attention to SNPPs is driven by regional development, local communities and productions, which are not served by transport and energy infrastructure. SNPPs are essential for the Arctic and the Arctic shelf regions, for the remote north-east region of the Russian Federation [4, 5]. The constructed floating nuclear power plant (FNPP) “Akademik Lomonosov” was delivered by sea to the Arctic town Pevek in Chukotka in 2019, Fig. 1.

The opportunity and expediency of SNPPs deployment in other regions in Russia are also considered. At the international forums at the IAEA the representatives of a number of countries of Africa and Asia pointed out to the need of their countries specifically for SNPPs, not for large-scale nuclear power plants. In the report [5], the available SNPPs world market is estimated at 23 GW(e) until 2040 with a total cost of about \$130 billion for the SNPPs deployment.

In addition to Russia, research and development on the SNPPs subject are carried out in China, USA, France and other countries.

Russia has accumulated vast experience in the implementation of life cycles from design to disposal of low-power shipboard nuclear power plants. In the Russian

nuclear powered shipping industry accumulated integral experience amounts to more than 6.5 thousand reactor-years, which is equivalent to half the experience of the world nuclear power industry. This experience is largely reflected today in the project of a floating nuclear power plant based on the FNPP “Akademik Lomonosov” [6, 7].

This article is devoted to the development of safety quality in the design line of KLT-40 – RITM reactors and the provision of real civil liability insurance for nuclear risks of SNPPs at reasonable financial costs. In this review, the authors largely rely on the materials of Russian domestic project of the floating nuclear power plants based on the FNPP “Akademik Lomonosov” with the KLT-40S reactor and materials on the land-based SNPP with the RITM-200 reactor [4, 8, 9].



Fig. 1. Floating nuclear power plant “Akademik Lomonosov” in the strait between Denmark and Sweden during its transportation from St. Petersburg to Murmansk

Civil liability for nuclear risks includes only liability for nuclear damage to third parties. The damage associated with the loss of equipment and the cost of protective and recovery measures after the accident at the SNPP site is not considered here.

## Material and methods

### *Peculiar properties and benefits of energy production at small nuclear power plants*

The peculiar properties and benefits of energy production at SNPPs are noted and analyzed in one or another form and completeness in national and international forums on the small nuclear power development, that is:

- possibility of locating in remote regions,
- short construction period and SNPP modular structure,
- having potential to improve safety and reliability (more efficient operation of passive safety equipment, minimization of the logistic component in the SNPP life cycle, etc.),
- relatively greater simplicity of design,
- suitability for non-electrical applications (heat production, water desalination, etc.) and for replacing aging fossil fuel power plants; SNPP is relatively free of greenhouse gas emissions,
- greater flexibility in choosing a site,
- flexibility to meet growing local energy needs by installing additional modules,
- reducing the size of the sanitary protection zone up to the boundaries of the technological site,
- reduced capital costs of the SNPP construction,
- lightweight financing scheme,
- support for the nuclear nonproliferation regime with the SNPP extensive use in non-nuclear countries, with reactor lids, sealed at the manufacturing factories, without nuclear fuel loading and reloading at the deployment sites,
- reality of liability insurance (full financial responsibility of the operator) for nuclear damage to third parties caused by the accident at SNPP at reasonable financial costs,
- possibility of multimodular deployment at the site,
- industrial serial production,
- ability to transport the entire nuclear power plants with small modular reactors in the assembled form, etc.

### *Comparative analysis of technical characteristics of SNPP and a conventional nuclear power plant from a safety perspective*

When comparing potential damage from SNPP and a large-scale NPP, it may be noted that there are significant differences:

**Power.** The thermal power of a typical NPP unit is about 3 000 MW, and the thermal power of SNPP is an order of magnitude less. Consequently, the residual heat release will be also correspondingly less after the reactor protection system is activated in the event of an accident at SNPP. It reduces the severity of the problem of heat removal after the emergency shutdown of the reactor.

**Fuel enrichment.** Reactor units of conventional nuclear power plants require uranium to be enriched within 3–5 % U-235 in their fuel, while SNPP uses fuel with enrichment of 15–20 % U-235. Accordingly, less amount of isotopes of plutonium and transplutonium actinides accumulate in the nuclear fuel in reactors at SNPP, than in the nuclear fuel in reactors at large-scale nuclear power plants.

**Amount of uranium fuel in the reactor cores.** In conventional nuclear power plants the reactor core contains more than 100 tons of uranium, while the SNPP reactor core contains about a ton of uranium. That's why it is easier and more reliable to provide the emergency cooling to the SNPP reactors than to the reactors at a large-scale nuclear power plant.

**Content of radioactive products in the reactor cores.** The total content of radioactive products in SNPP reactor cores is less by 1–2 orders of magnitude than in large-scale NPP reactors, and the radioactive releases in the case of any radiological accident at SNPP will be much less than in the case of the reactor destruction at large-scale plants.

**Construction and design solutions for SNPP.** In addition to the fundamental differences noted above, there are design features to facilitate emergency at SNPP, as compared with large-scale NPPs:

- small dimensions of the equipment make all the SNPP systems more accessible for a inspection in normal, abnormal and emergency situations,
- fewer coolant material needed to prevent accidents or reduce their consequences;
- low residual heat power compared with residual heat power in large-scale NPP reactors,
- possibility of more efficient use of passive safety features;
- floating SNPPs have an additional protective barrier in the form of leak-tight compartment walls in addition to the usual primary containment barrier,
- relatively low residual heat generation rate in the SNPP reactors makes it possible to provide sufficient cooling water reserves for long-term passive core cooling to prevent the reactor core destruction;
- during a core melt accident a small volume of the molten core and relatively low residual heat release determine relatively low heat flux from the molten core at the bottom of the reactor vessel; it allows to successfully solve the problem of preventing destruction of the reactor vessel and achieving in-vessel retention of the molten core by reactor pit flooding (cooling from outside the vessel) in the emergency conditions.

In-vessel retention of the molten core and its cooling to solidification allow reducing the consequences of beyond design basis accidents.

**SNPP decommissioning** requires a minimum amount of work on the release of the territory (or water area) for further use or rehabilitation works.

## SNPP safety analysis

The following safety analysis is based on the materials of the safety analysis of the design documentation of the FNPP "Academic Lomonosov", paying special attention to the assessment of the consequences of design and beyond design basis accidents [6, 7].

### **Results of the probabilistic safety analysis**

In accordance with the regulatory documents to ensure the safety of nuclear power plants, the probabilistic safety analysis (PSA) should be carried out as part of the preparation of the safety justification report. The overall objectives of the PSA are:

- assessment of the safety level of the power unit;
- supporting the development of recommendations to improve technical solutions and organizational safety measures.

The Russian regulatory document NP-022-17 on safety provisions for nuclear power installations of ships and other vessels [10] provides the following safety guidelines in terms of the PSA:

- the cumulative probability of severe accidents does not exceed  $10^{-5}$  per reactor year;
- the cumulative probability of large emergency radioactive release does not exceed  $10^{-7}$  per reactor-year;
- for beyond design basis accidents at FNPPs, regardless of their probability, organizational measures should be developed to manage such beyond design basis accidents, including measures to reduce the radiation impact on the personnel and specialized personnel, the public and the environment.

The results of the PSA showed that for the FNPP power unit based on the KLT 40S reactor, the core damage probability is  $4,5 \cdot 10^{-8}$  per reactor-year for the internal initiating events for full power operating conditions [7]. Undoubtedly, the probability of beyond design basis accidents is even less. These results indicate that the requirements of document NP-022-17 are being fully met.

### **Assessment of the maximum possible damage to third parties**

The assessment was carried out, based mainly on the Technical report on the safety justification of the FNPP "Academician Lomonosov" [6]. Some preliminary damage assessments were made in [11].

Due to SNPP design and operational characteristics and peculiar properties, SNPP can realistically be provided with such a high safety level in any possible emergency situations, including beyond design basis accidents, that

- both in terms of the scale of possible damage from accidents and SNPP structure, SNPP is fundamentally different from modern conventional nuclear power plants;
- physical preservation of at least two last safety barriers is ensured;
- almost complete control over nuclear materials and radioactive waste is achieved;
- possible minor radioactive gas and aerosol emissions through the ventilation system can not lead to exposure doses to individuals from the population above the established safety standards at the most severe beyond design basis accidents.

Below are the results of expert assessment of separate components of possible damage from accidents at SNPPs in Russian conditions, taking into account the above-described peculiar properties of the FNPP. Details about SNPP specific

location would allow for more accurate assessment of possible damage.

**Public health damage assessment.** The SNPP safety system allows even in case of beyond design-basis and especially design-basis accidents to prevent high radiation doses – higher, than the maximum permissible doses.

Therefore, the post-accident management will not require such protection measures as resettlement and strict measures of activity limitations. Nevertheless, it is possible for some part of the population to express concerns about their state of health and submit claims for their health damage compensation. In reality these concerns are of a socio-psychological nature, not associated with low-dose exposure. In these circumstances, some expenses will be required for explanatory work, for additional measures of medical care. The expert assessment of public health damage from a possible beyond design basis accident is about 50–150 million rubles.

**Assessment of business property damage and personal property damage.** Damage of this type will be determined, primarily, by the sudden disruption of electricity and heat supply to consumers. In addition, for some time it is possible deterioration in local product quality associated with fear of a psychological nature. The expert assessment of this type of damage is: ~ 50–100 million rubles.

**Assessment of damage caused by sudden power outage.** This damage is assessed at 10–100 million rubles. It depends on local conditions.

**Assessment of damage to agriculture and fisheries.** This damage depends on the SNPP location. There may be some restrictions of agricultural activities and problems with the sale of produce associated with fear of a psychological nature. Expert assessment is: ~ 20–100 million rubles.

**The costs of additional measures for radiation monitoring.** Additional radiation monitoring may be useful or even necessary to confirm low levels of radioactive contamination from SNPP accidental releases. Its main goal is to calm the local population and administration. The expert assessment of this cost component is approximately 10–100 million rubles.

**Total damage assessment.** The summation of all damage assessment components above gives the following value of the maximum total damage assessment 500 million RUR. This is hundreds of times less damage from a catastrophic accident at modern conventional nuclear power plants.

It appears that the above-described measures to ensure safety at a possible accident may influence and reduce the nuclear insurance tariff rate. There may also be an increasing factor – the lack of the experience in SNPP insurance and absence of SNPP analogues in the world.

### **Civil liability insurance for nuclear damage**

Features of nuclear accident damage (a large amount of possible damage that is difficult to predict in advance, a very small probability of an accident, etc.) give rise to their specific problems of civil liability insurance for nuclear damage and allocates civil liability insurance for nuclear damage in a separate type of insurance – nuclear insurance [12, 13].

The very low probability of a severe nuclear accident (less than  $10^{-5}$ /year) creates a fundamental difficulty in developing a scientifically based nuclear insurance system. According to the general safety rules NP-001-15 [14], the probability of a severe beyond design basis accident with the release of a significant amount of radioactive substances and failure of the emergency unit should not exceed  $10^{-7}$ /year.

With such small probabilities and a small number of insured objects, the mathematical expectation (ME) of damage from an accident per year, equal to the product of the total damage from the accident  $Z$  by the time probability density  $w$  (dimension is  $[\text{year}^{-1}]$ )  $ME = \sum_i Z_i \cdot w_i$  (sum of possible severe accidents) cannot be as the basis for calculating the insurance premium due to the very low statistical power over a limited time period.

In such conditions, the insurance system is formed due to the requirements of the legislation, based on coordination of interests of the insurer and the insured and expert opinions using the available data on the object safety and with the participation of regulatory authorities.

Mandatory liability for nuclear damage of the operator of a nuclear installation can be provided by one of the following options:

- 1) insurance of possible damage from a nuclear accident in insurance companies;
- 2) insurance in the mutual insurance company (MIC), formed by the operators of nuclear installations;
- 3) insurance both in the insurance company and the mutual insurance company.

Features of the liability for the nuclear damage of an operator of a nuclear installation led to the creation of nuclear insurance pooling system – insurance through the association of insurance companies – nuclear insurance pools. Currently, there are 26 national nuclear insurance pools, including the Russian nuclear insurance pool (RNIP) [14].

The expansion of the insurance pool and the conclusion of inter-pool agreements (the creation of a mega-pool) allow, on the one hand, to increase the insurance liability limit, on the other hand, serve as some indirect movement towards increasing the statistical power.

The differences between the 1st and 2nd insurance options are as follows:

- Joint-stock insurance companies are of commercial nature and aimed to make a profit from their activities. The MIC is not a commercial organization. The profit received by the MIC can be used to replenish the insurance fund.
- A member of the MIC is both a policyholder (an individual) and an insurer (collectively). The MIC is formed only from policyholders – members of the company.

Article 7 of the Law of the Russian Federation “On the organization of insurance business in the Russian Federation” and the Federal law “On mutual insurance” provide for the possibility of organizing the MIC in Russia. However, in Russia, the MIC in the field of civil liability insurance for nuclear damage has not currently been created.

The advantages of insurance in the MIC over the stock insurance company are as follows:

- a) insurance conditions in the MIC may more adequately reflect the principles of liability of operators for nuclear damage, since the insurance conditions are formulated by the policyholders;
- b) the MIC can set insurance premium rate lower than the stock insurance company, based on its own estimates of the insured risk and lower business costs;
- c) the MIC may insure risks that are not insurable for stock insurance companies;
- d) insurance premiums paid by the policyholder are not lost for the policyholder, but are used to increase the insurance capacity of the MIC.

Currently in the Russian Federation according to the Russian legislation and the Vienna Convention of 1963 ratified in 2005:

- 1) a nuclear operator is liable for nuclear damage;
- 2) the minimum liability amount and financial security limit is 12.3 billion rubles (beginning of 2019);
- 3) the State covers the damage beyond the limit of liability for the nuclear damage.

The premium rate per one unit (a percentage of the operator’s liability limit for damages) is established by agreement between the RNIP and Rosenergoatom Concern JSC. Since 2000, when it was set at 0.58 %, its value has been decreased and at the end of 2018 it was on average 0.155 %.

If we proceed from this value, the annual electricity production from the SNPP unit with an electric capacity of about 50 MW(e) with the capacity factor of 90 % and the value of the insured total damage from an accident of 500 million rubles, the cost of the third party insurance against damage caused by an accident at the SNPP will be approximately 0.2 kopecks / kWh.

It should be noted that the damage from a severe accident as a result of the loss of a nuclear reactor and other equipment, the expenses for elimination of consequences of the accident at the SNPP is orders of magnitude greater. It is not considered here.

### **New design developments, which increase the SNPP safety**

New design developments are being carried out for small modular reactors, which provide for additional design solutions, which increase the SNPP safety. For example, the RITM-200 reactor, designed for the universal nuclear-powered icebreaker, to be commissioned in the near future, can be used with additional design changes for both ground-based and floating SNPP.

The following design solutions, implemented in the reactor RITM-200 for the SNPP, should be noted [4, 8, 9]:

- integrated composition of the reactor unit: the core and the steam generator are placed in a single robust reactor vessel;
- compactness of the integral-type reactor unit (weight 1.7 times less, the area of the reactor unit in the containment vessel is 2.6 times less than the same parameters of the reactor unit KLT-40S);
- lower pressure drop in the primary circuit due to the use of an integrated composition, which increases the level of natural circulation of the coolant;
- uranium enrichment is below 20 %;
- lower power density in the core;

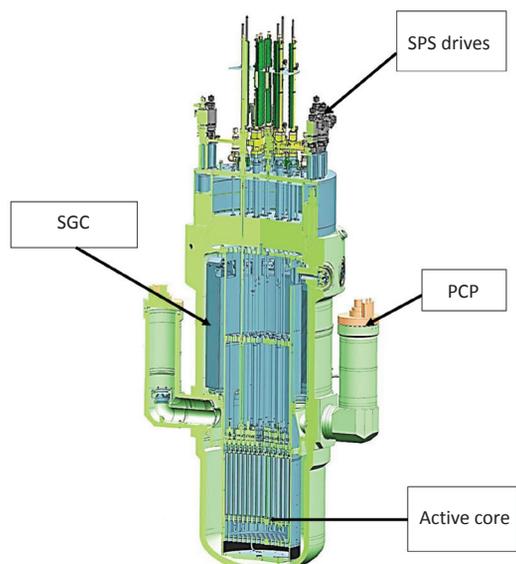


Fig. 2. Reactor unit RITM-200 for SNPP (from the report [9]); PCP: primary centrifugal pump; SGC: steam generator cassette; CPS: control and protection system

- 2–3.5 times core lifetime increase compared to the KLT-40S core lifetime;
- high level of safety: the sanitary protection zone does not extend beyond the industrial site;
- probability of severe accidents does not exceed 10<sup>-6</sup> per reactor per year;
- high maneuverability of the reactor units (as well as all marine reactor plants);
- ready-to-use spent nuclear fuel (SNF) handling system (based on the SNF handling system for nuclear-powered icebreakers and other vessels);
- significant reduction in the amount of radioactive waste;
- etc.

When developing the project of a floating SNPP with the RITM-200M reactor, it is expected to ensure the absence of SNF storage and fuel overload on board. Fuel will be reloaded only at a specialized plant after completion of the campaign of 8 to 10 years [15].

### Summary

The experience of operation of low-power nuclear reactors on nuclear-powered icebreakers, the engineering design of the FNPP “Academician Lomonosov”, including the safety analysis report, the completion of the construction of the FNPP “Academician Lomonosov”, the development of the equipment manufacturing industry for ship-based low-power nuclear reactors, new design developments on SNPP allow to make conclusion on the possibility to ensure in the future:

- achieving practically assured safety of the SNPP for the environment and the public in normal operation and possible design and beyond design basis accidents, meaning the indestructibility of the reactor vessel in a loss of forced cool event and ensuring the functionality of at least two last barriers;
- real civil liability insurance for nuclear risks for SNPP at reasonable financial costs.

New design developments for small modular reactors provide for additional design solutions that increase the SNPP safety.

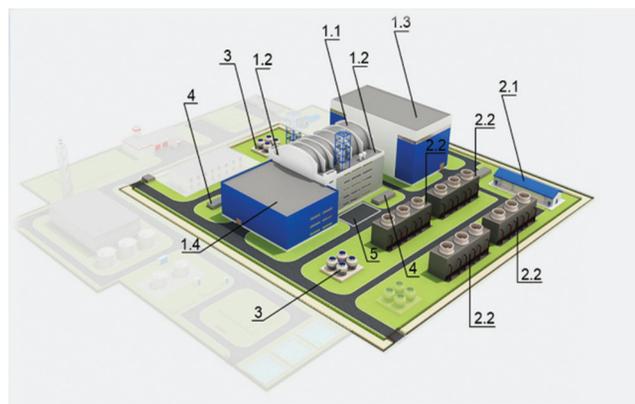


Fig. 3. SNPP on the basis of the reactor unit RITM-200. Site master plan. Plots and complexes (from report [8]).

- 1 – Main building; 1.1 – Reactor compartment; 1.2 – Engineering system block; 1.3 – Turbine room; 1.4 – Special corps; 2.1 – Pump station of technical water supply; 2.2 – Fan cooling tower; 3 – Responsible Cooling Tower; 4 – Emergency diesel generator; 5 – Temporary storage area for SNF

There are reasons to believe that the existing experience and new additional design developments, aimed at improving the SNPP safety, make it real to achieve assured safety for the environment and the public for nuclear power engineering based on the small modular reactors.

The high level of the SNPP safety for the public and the environment in any emergency situations, and much less possible damage from accidents compared to damage from accidents at conventional nuclear power plants fundamentally change the picture of nuclear insurance.

Within the framework of existing approaches to nuclear insurance, the operator’s full financial responsibility for possible damage to third parties from an accident at an SNPP can really be ensured at reasonable financial costs for nuclear insurance.

Due to obvious financial benefits of nuclear insurance through the MIC for the operator, it is recommended to create the MIC for the SNPP and maintain nuclear insurance for the SNPP through the MIC.

It can be thought that the accumulated experience of designing and operating reactors for the SNPP over time can lead to a change in the structure of nuclear power engineering towards a wider use of the SNPP in the total energy production at nuclear power plants. One of the main factors, affecting such a change, is the high safety quality of the SNPP described above, which excludes the possibility of accidents with catastrophic consequences for the environment and the public.

It is recommended to initiate the development and adoption of amendments to national legislation and international conventions regarding a lower minimum limit of the operator’s liability for nuclear damage in a relationship to SNPP.

**For citation:** Demin VE, Golosnaya AA, Korolev SA, Kuznetsov VP, Makarov VI, Shmelev VM. Issues of safety and insurance of civil liability for nuclear damage from nuclear low power plants. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(6):31-6.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-31-36

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-31-36

**В.Ф. Демин<sup>1</sup>, А.А. Голосная<sup>1</sup>, С.А. Королев<sup>2</sup>, В.П. Кузнецов<sup>1</sup>, В.И. Макаров<sup>1</sup>, В.М. Шмелев<sup>1</sup>****Аспекты обеспечения безопасности и страхования гражданской ответственности за ядерные риски от АЭС малой мощности**

1. Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия. E-mail: vfdemin\_kiae@mail.ru;
2. Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

В.Ф. Демин – в.н.с., д.т.н., к.ф.-м.н., доцент; А.А. Голосная – н.с.; С.А. Королев – аспирант; В.П. Кузнецов – начальник оперативного управления; В.И. Макаров – зам. начальника отдела; В.М. Шмелев – советник руководителя, д.т.н.

**Реферат**

**Цель:** Исследование возможности достижения гарантированной безопасности для окружающей среды и населения во всех режимах работы атомных электростанций малой мощности (АСММ) и обеспечения реального страхования гражданской ответственности за ядерные риски при приемлемых финансовых затратах.

**Материал и методы:** Растущее внимание к АСММ обусловлено необходимостью развития регионов, локальных социумов и производств, не охваченных централизованным транспортным и энергетическим обеспечением. Рассмотрены особенности и преимущества энергопроизводства на АСММ, включая: возможность размещения в отдаленных регионах; короткий период создания (производства) и модульная структура АСММ; наличие потенциала для повышения безопасности и надежности; уменьшение размеров санитарно-защитной зоны вплоть до границ технологической площадки; реальность страхования (полная финансовая ответственность оператора) ущерба третьим лицам от аварии на АСММ при приемлемых финансовых затратах; индустриальное серийное производство; возможность перемещения атомных станций с малыми модульными реакторами в готовом виде и др. Выполнен сравнительный анализ технических характеристик АСММ и АЭС большой мощности с позиции обеспечения безопасности.

**Результаты:** Приведены результаты анализа безопасности АСММ, выполненного по материалам проектной документации плавучего энергоблока «Академик Ломоносов», с особым вниманием к оценке последствий проектных и запроектных аварий, в части вероятностного анализа безопасности и оценки максимально возможного ущерба для третьих лиц. Максимально возможный ущерб для третьих лиц от тяжелых аварий оценен равным порядка 0,5 млрд руб., что в сотни раз меньше ущерба от катастрофической аварии на современных крупных АЭС. Оцененные затраты на страхование ущерба третьим лицам от аварии на АСММ не превысят 1 коп/кВт·ч. Рассмотрены возможные подходы к страхованию гражданской ответственности за ядерные риски и аспекты правового обеспечения.

**Выводы:** Результаты анализа позволяют сделать вывод о возможности обеспечить в будущем достижение практически гарантированной безопасности АСММ для окружающей среды и населения в штатном режиме работы и при возможных проектных и запроектных авариях, а также реальное страхование гражданской ответственности за ядерные риски от АСММ при приемлемых финансовых затратах.

**Ключевые слова:** атомная электростанция, малая мощность, транспортабельная установка, безопасность, авария, ядерный ущерб, страхование

Поступила: 12.08.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

**REFERENCES**

1. International project INPRO. The task “Legal and institutional support of nuclear energy based on transportable nuclear power plants”. Release 1. Brochure RRC “Kurchatov Institute”, Moscow, 2009. (In Russian).
2. IAEA. Status report 73 – KLT-40S, 2010, 26 p.
3. IAEA Report “Legal and Institutional Issues of Transportable Nuclear Power Plants. A Preliminary Study”, 2013, № NG-T-3.5.
4. Collection of Materials and Results of Research on the Issues of Legal and Institutional Support of Transportable Nuclear Energy. Ed. NRC «Kurchatov Institute», Moscow, 2016. (In Russian).
5. Sirazetdinov OV. Assessment of the main aspects of ASMM competitiveness with reactor RITM-200 in the Russian and foreign markets. Report at the joint meeting of the Science and Engineering Board No. 1 of the State Corporation Rosatom and the Science and Engineering Board of Rosenergoatom Concern JSC, 11/14/2018; Rosatom, 2018. (In Russian).
6. Technical Report “Safety Analysis Report for the Nuclear Power Plant Project of the Floating Power unit 20870. Rosenergoatom Concern JSC, CDB Iceberg JSC, Atomenergo CSC, OKBM Afrikantov JSC”. 2011, 399 p. (In Russian).
7. Technical Report “Probabilistic Safety Analysis of the First Level of Floating Power Unit Based on the Reactor KLT-40S, Afrikantov OKBM JSC”. 2012. (In Russian).
8. Sinyushin DK. Exterior project of the SNPP, based on the reactor unit RITM-200. Report at the joint meeting of the Science and Engineering Board № 1 of the State Corporation Rosatom and the Science and Engineering Board of Rosenergoatom Concern JSC, 11/14/2018; JSC GSPI. 2018. (In Russian).
9. Petrunin VV. Reactor unit RITM-200 for the SNPP. Basic design provisions and indicators. Report at the joint meeting of the Science and Engineering Board № 1 of the State Corporation Rosatom and the Science and Engineering Board of Rosenergoatom Concern JSC, 11/14/2018; OKBM, Atomenergomash. 2018. (In Russian).
10. Federal norms and rules in the field of the use of atomic energy “General provisions for ensuring the safety of ships and other vessels with nuclear reactors» (NP-022-17), Rostekhnadzor, 2017, 28 p. (In Russian).
11. Kuznetsov VP, Demin VF, Makarov VI, Shmelev VM. Issues of Insurance of Civil Liability for Nuclear Damage from Nuclear Low Power Plants. In the collection “Low-capacity nuclear power plants: a new direction of energy development”. Vol. 2. Ed. by A.A. Sarkisov. IBRAE RAS, M., 2015, P. 322-33. (In Russian).
12. Amelina ME, Jorysh AI, Molchanov AS. Insurance of civil liability for nuclear damage. Moscow, 2000, 151 p. (In Russian).
13. Russian Nuclear Insurance Pool. 20 Years. RNIP. Moscow. 2018, 159 p. (In Russian).
14. General provisions for the safety of nuclear power plants (NP-001-15). Rostekhnadzor, 2015, 36 p. (In Russian).
15. Demin VF, Kuznetsov VP. Issues of Insurance of Civil Liability for Nuclear Damage from Nuclear Low Power Plants. In Proceedings of the ASME 2014 Small Modular Reactors Symposium SMR2014, April 15-17, 2014, Washington, D.C., USA; SMR2014-3348.

**Для цитирования:** Demin V.F., Golosnaya A.A., Korolev S.A., Kuznetsov V.P., Makarov V.I., Shmelev V.M. Issues of safety and insurance of civil liability for nuclear damage from nuclear low power plants // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 31–36.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-31-36

**М.И. Грачев, Ю.А. Саленко, Г.П. Фролов, Б.Б. Мороз****К ВОПРОСУ КАТЕГОРИРОВАНИЯ УГРОЗ РАДИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕРРОРИЗМА**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: salenkoua@gmail.com

М.И. Грачев – в.н.с., к.м.н.; Ю.А. Саленко – зав. отделом, доцент, к.м.н.; Г.П. Фролов – с.н.с.;  
Б.Б. Мороз – зав. лаб., академик РАН**Реферат**

**Цель:** Разработка подходов к категорированию (ранжированию) угроз радиологического терроризма (РТ) на основе экспертной оценки возможности (вероятности) реализации тех или иных сценариев РТ и их медико-санитарных последствий.

**Результаты:** Выделено пять категорий угроз РТ. К первой (самой опасной) категории угроз отнесены ситуации, связанные с применением устройств диспергирования радионуклидов (УДР), включая «грязную бомбу». Показано, что для создания потенциальной угрозы облучения людей на уровне порогов детерминированных эффектов может потребоваться активность радионуклидов в УДР в диапазоне нескольких сотен ТБк. Ко второй категории угроз отнесены сценарии РТ, связанные с размещением мощных радионуклидных источников в местах постоянного или массового пребывания людей. К третьей категории угроз отнесены ситуации, когда радионуклидные источники злонамеренно помещают в технологическое оборудование и процессы, что приводит к радиоактивному загрязнению окружающей среды, промышленных и социально значимых объектов (станций водоподготовки, складов продуктов питания и сырья), выпускаемой продукции. Показано, что в случае реализации подобных сценариев РТ вряд ли будут достигнуты дозовые критерии, требующие проведения защитных мер в отношении населения. К четвертой категории угроз отнесено физическое воздействие на радиоактивные материалы в составе ядерных реакторов, бассейнов выдержки тепловыделяющих элементов, хранилищ радиоактивных отходов. К пятой категории угроз отнесены сценарии РТ, связанные с применением террористами самодельного ядерного устройства или ядерного оружия.

**Заключение:** Угрозы РТ категории I–III, учитывая сочетание возможности реализации сценариев РТ и масштабов медико-санитарных последствий, оцениваются как относительно высокие. Угрозы РТ категории IV и V в силу крайне низкой вероятности их реализации имеют наименьший рейтинг, несмотря на большой и даже катастрофичный характер последствий.

**Ключевые слова:** радиологический терроризм, категорирование угроз, медико-санитарные последствия, «грязная бомба», радиационные поражения, радиоактивное загрязнение

Поступила: 27.03.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

**Введение**

Анализ и категорирование угроз радиологического терроризма (РТ) являются предметом дискуссии и противоречивых мнений, высказываемых, с одной стороны, политологами, аналитиками в области стратегических исследований по безопасности и международному терроризму, и с другой – ядерными физиками и атомными технологами. Однако данная проблема является весьма актуальной, поскольку затрагивает основы комплексного решения вопросов антитеррористической готовности, в том числе – по вопросам медико-санитарного обеспечения. Важно отметить, что как недооценка, так и переоценка угроз РТ могут отрицательным образом сказаться на правильном выборе ключевых решений и распределении имеющихся ресурсов. Неоправданно завышенная оценка угроз может привести к социальной напряженности и страху в обществе, что в известной степени способствует реализации основной целевой установки терроризма [1, 2].

В отличие от категорий угроз, рассматриваемых МАГАТЭ в случае аварийных ситуаций [3, 4], оценка угроз РТ в силу значительных неопределенностей физического и ситуационного характера носит, в основном, качественный, экспертный характер. В то же время МКРЗ и МАГАТЭ при подготовке практических руководств уделяют рассматриваемой проблеме значимое место. Так, в документе IAEA-TECDOC-953 [5] предложена классификация радиологических террористических угроз, которые подразделяются на два

вида – конкретные и неконкретные. Под конкретной угрозой понимается достоверная информация, мотивы и реальные возможности совершения террористического акта. Неконкретная угроза связана с получением косвенной информации, обнаружении пропажи или хищения радиоактивного или ядерного материала, а также с получением разведывательных данных от других государств.

Учитывая важность и актуальность рассматриваемой проблемы, целью исследования явилась разработка подходов к категорированию (ранжированию) угроз РТ на основе экспертной оценки возможности реализации тех или иных сценариев РТ и их медико-санитарных последствий.

**Категорирование угроз РТ**

По нашему мнению, реагирование на чрезвычайную ситуацию, связанную с применением радиоактивных материалов (РМ) в террористических целях, в отличие от реагирования на радиационные аварии, имеет ряд существенных особенностей. Неопределенности, связанные с местом и временем совершения террористических действий, существенно затрудняют построение общей системы планирования защитных и медицинских мероприятий. Так, например, в процедуре прогноза радиационной обстановки в случае РТ, как правило, отсутствуют анализ исходного события и оценка параметров источника радиационной опасности. Начальным условием реагирования на радиологический террористический акт может служить обнаружение аномально высокого радиационного фона

(излучения) или обращение людей в лечебное учреждение с симптоматикой лучевого поражения (в случае скрытного применения террористами РМ). К известным особенностям, характеризующим использование РМ в террористических целях, следует также отнести ведущую роль данных, получаемых в ходе радиационной разведки [6].

В Публикации 96 МКРЗ 2006 г. высказано предположение о девяти потенциальных сценариях применения РМ (включая ядерные материалы) в террористических целях [7].

Исходя из медико-биологических и дозиметрических критериев, основные факторы радиационного воздействия на людей при оценке угроз РТ могут рассматриваться в рамках двух групп сценариев.

К первой группе можно отнести:

- рассеяние диспергированного РМ. Наиболее часто рассматриваемый сценарий – это применение так называемой «грязной бомбы»<sup>1</sup>;
- использование мощных радионуклидных источников (РНИ), представляющих угрозу здоровью и жизни в результате внешнего относительно равномерного или неравномерного  $\gamma$ -облучения тела или органов и тканей;
- внешнее, в основном взрывное, воздействие на радиационно опасные объекты, например, на реакторную установку или хранилище высокоактивных радиоактивных отходов. К этой же группе событий условно могут быть отнесены ситуации внешнего воздействия на ядерные боеприпасы и средства их доставки. Известны аварийные ситуации с круше-

нием бомбардировщиков с ядерным оружием на борту, приведшие к радиоактивному загрязнению местности и морской среды плутонием [8].

Ко второй группе могут быть отнесены сценарии, при которых, как правило, не удается достичь значимых доз облучения людей. Указанные сценарии связаны с возможностью радиоактивного загрязнения различных объектов окружающей среды, критичных с точки зрения нормальной жизнедеятельности человека. Такими объектами могут являться резервуары питьевой воды, станции водоподготовки, зернохранилища, склады и комбинаты пищевой промышленности и др.

В табл. 1 и 2 представлена предлагаемая нами систематизация категорий угроз различных сценариев РТ. Категории угроз ранжированы с учетом экспертной оценки возможности реализации данного сценария (табл. 1) и его медико-санитарных последствий (табл. 2). При этом под медико-санитарными последствиями, кроме сугубо медицинских (радиологических), понимаются также санитарно-эпидемиологические и социально-психологические последствия РТ, такие как ограничение снабжения больших групп населения водой или продуктами питания, прекращение эксплуатации транспортной инфраструктуры, значимых общественных и культурных центров в случае их радиоактивного загрязнения.

Необходимо подчеркнуть, что оценка медико-санитарных последствий актов РТ в соответствии с приведенными сценариями носит весьма приблизительный характер. При этом вряд ли целесообразно проводить конкретное, достаточно сложное моделирование путей и факторов радиационного воздействия, поскольку задаваемые параметры во многом носят гипотетический, неопределенный характер.

<sup>1</sup> «Грязная бомба» состоит из контейнера с РМ и взрывчатого вещества, при подрыве которой происходит рассеяние (диспергирование) РМ взрывной волной.

Таблица 1

### Сценарии радиологического терроризма и возможности их реализации

| Категория угрозы* | Сценарий   | Возможность реализации   |
|-------------------|--|--|
| I                 | Применение устройств диспергирования радионуклидов, включая «грязную бомбу»  | Наиболее часто рассматриваемый сценарий РТ   |
| II                | Применение мощных РНИ без защитного контейнера   | Указанный сценарий необходимо рассматривать при обнаружении аномально высокого радиационного фона и/или обращении людей за медицинской помощью   |
| III               | Радиоактивное загрязнение воздуха помещений и общественных сооружений, промышленных объектов, источников питьевого водоснабжения и станций водоподготовки, складов продуктов питания и сырья, комбинатов и фабрик по их изготовлению | Требуется предварительная оценка активности РМ, необходимой для достижения этой угрозы. Нельзя исключать большие экономические потери в связи с временным выводом из эксплуатации промышленных объектов и элементов инфраструктуры                 |
| IV                | Внешнее (физическое) разрушающее воздействие на РМ в составе энергетических и промышленных ядерных реакторов, бассейнов выдержки тепловыделяющих элементов, хранилищ радиоактивных отходов, а также при транспортировании РМ         | В связи с наличием систем обеспечения физической и ядерной безопасности, государственной системы контроля и учета РМ, включая их перемещение, возможность реализации данного сценария является низкой или крайне низкой                            |
| V                 | Применение террористами самодельного ядерного устройства (СЯУ) или ядерного оружия   | По нашему мнению, изготовить и применить СЯУ практически невозможно. В то же время имевшие место нарушения и аварии при транспортировании ядерных боеприпасов являются одной из причин, по которой данные угрозы не могут быть полностью исключены |

**Примечание:** \* – Категорирование угроз учитывает возможность как реализации данного сценария, так и одновременно оцениваемые медико-санитарные последствия. Так, например, технические возможности применения мощных РНИ являются, на наш взгляд, более реалистичными по сравнению со сценарием так называемой «грязной бомбы». Однако медико-санитарные последствия (не только радиологические) во втором случае могут быть более тяжелыми и масштабными по сравнению с применением РНИ. Поэтому для сценария «грязной бомбы» присвоена I категория угрозы.

Таблица 2

**Категорирование угроз радиологического терроризма в зависимости от медико-санитарных последствий**

| Категория угрозы | Медико-санитарные последствия (в соответствии со сценариями в табл. 1)   | Число вовлеченных и пострадавших лиц  | Объем медико-санитарных мероприятий   |
|------------------|--|---|---|
| I                | Возможно превышение порогов детерминированных эффектов.<br>Основными факторами радиационного воздействия являются:<br>• внешнее равномерное $\gamma$ -облучение от загрязненных поверхностей и территории;<br>• внешнее неравномерное $\gamma$ -облучение от фрагментов «грязной бомбы»;<br>• внутреннее облучение при ингаляционном поступлении радионуклидов                           | Максимально, несколько десятков человек, находившихся в радиусе до 50–100 м от места взрыва «грязной бомбы».<br>В случае создания высоких локальных уровней радиоактивного загрязнения территории возможно внешнее облучение небольшого числа людей и высокие дозы $\beta$ - $\gamma$ -облучения кожи в результате поверхностного загрязнения   | Нельзя исключать необходимость в проведении защитных мер, ограничительных и медико-санитарных мероприятий. Возможно, потребуются проведение санитарной обработки и массового дозиметрического обследования населения  |
|                  | Превышение дозовых критериев проведения срочных защитных мероприятий   | От сотен до нескольких тысяч человек (в случае крупного города)   |   |
|                  | Травматические (взрывные) повреждения  | До нескольких десятков человек (в зависимости от мощности взрыва)   |   |
|                  | Паника и другие психотические расстройства   | Возможны не только у вовлеченных лиц, но и у членов семей и лиц, непосредственно не находившихся в зоне поражения   |   |
| II               | Превышение порогов детерминированных эффектов, острая лучевая болезнь (ОЛБ), включая фатальные последствия, местные лучевые поражения (МЛП) различной степени тяжести. Последствия хронического облучения  | Как правило, отдельные лица (до десяти человек), например, в случае нахождения источника в жилом или служебном помещении или общественном транспорте  | Привлечение специализированных лечебных учреждений для диагностики и лечения ОЛБ и МЛП  |
| III              | Превышение основных пределов доз и санитарно-гигиенических нормативов. Каких-либо радиологических последствий для здоровья, скорее всего, не будет.<br>Потребуется информирование населения и проведение разъяснительной работы для преодоления возможной психологической и социальной напряженности.  | Десятки и сотни тысяч людей могут столкнуться с применением ограничительных мер в результате экономического и социального ущерба  | Указанный сценарий необходимо рассматривать при обнаружении превышения санитарных нормативов в ходе проведения текущего контроля.<br>Может потребоваться масштабный радиационно-гигиенический мониторинг. Возможно введение ограничений на потребление воды и продуктов питания |
| IV               | Оценки радиологических (медико-санитарных) последствий для персонала и населения в случае проектных и запроектных радиационных аварий на радиационно опасных объектах содержатся в проектной документации и руководящих документах по локализации последствий аварий, планированию и проведению защитных мероприятий   | В случае разрушения и плавления активной зоны энергетического реактора мощностью 1000 МВт размеры зоны проведения превентивной эвакуации населения (по критериям детерминированных эффектов) не превышают 5 км.<br>В случае диверсионного нападения и подрыва транспортно-упаковочного комплекта значимые дозы внутреннего облучения в результате ингаляции плутония могут иметь место (при отсутствии средств защиты органов дыхания) на расстоянии до 300–500 м | Предполагается, что обеспечены все решения по защите персонала и населения в случае крупных (включая запроектные) радиационных аварий.<br>В такой же степени это относится к планированию и готовности системы медико-санитарного обеспечения.                                  |
| V                | В случае наземного ядерного взрыва мощностью 10 кт в крупном городе возможны катастрофические последствия в результате ударной волны, светового излучения, электромагнитного и ионизирующего излучения на расстоянии 1–2 км от эпицентра.<br>Превышение критериев для проведения срочных защитных мероприятий в отношении населения возможно на расстояниях свыше нескольких десятков км | Тысячи – десятки тысяч людей в случае ядерного взрыва в большом городе  | Защита населения и организация работы медицинских учреждений обеспечивается в соответствии с планами гражданской обороны на военное время.  |

Здесь важно только предположить главное:

- имеется ли угроза возникновения детерминированных эффектов облучения;
- будут ли превышены дозовые критерии для проведения неотложных и срочных защитных мероприятий;
- в какой степени необходимо введение ограничений в жизнедеятельности населения в последующий период.

Так же, как и при разработке Международной шкалы ядерных и радиологических событий (INES) [9], при разработке и систематизации категорий угроз РТ нами был использован подход, основанный на анализе радиологических последствий, имевших место радиационных аварий и инцидентов [10–15]. Эти уникальные ситуации в известном смысле могут быть использованы и в качестве модельных сценариев применительно к угрозам РТ.

Предлагаемое категорирование угроз и соответствующие примеры связаны, в основном, с дозиме-

трическими оценками последствий облучения и последствий радиоактивного загрязнения окружающей среды, причем не рассматриваются детально различные медицинские аспекты.

**К первой (самой опасной) категории** угроз отнесены ситуации, связанные с применением устройств диспергирования радионуклидов («грязной бомбы»). При этом возможен масштабный характер радиоактивного загрязнения территории, большого числа людей, помещений, зданий и сооружений. Нельзя исключать вероятность облучения людей в высоких дозах внешнего и внутреннего облучения на ближайшем расстоянии от места взрыва «грязной бомбы», а также значительных по численности групп населения, для которых требуется осуществление защитных мероприятий и проведение санитарной обработки.

Для создания потенциальной угрозы облучения незащищенных людей на уровне порогов детерминированных эффектов на больших территориях (несколько км<sup>2</sup>) может потребоваться активность различных радионуклидов в диапазоне нескольких сотен ТБк (сопоставимая с активностью выброса при крупных радиационных авариях) [14].

В то же время, в случае применения устройств диспергирования радионуклидов собственно радиационный фактор, скорее всего, не будет представлять угрозы развития тяжелых детерминированных эффектов (ОЛБ) и прямой опасности для жизни вовлеченных (пострадавших) лиц, находящихся даже в непосредственной близости от источника ионизирующих излучений. Однако при этом нельзя исключить облучение в дозах, требующих проведения углубленного клинико-дозиметрического обследования. Рассматриваемые последствия необходимо учитывать при планировании и организации информирования и активного выявления лиц, подвергшихся воздействию факторов террористической атаки. Основная опасность для жизни и здоровья людей при использовании «грязной бомбы», скорее всего, будет определяться другими поражающими факторами (взрывные повреждения, механические травмы и др.) [16]. Соответственно одной из задач медицинского реагирования будет выявление и лечение комбинированных радиационных поражений.

Для намеренного загрязнения локального участка территории, здания, культурного и торгового центра, спортивного сооружения и других мест массового нахождения людей с целью создания паники и социального напряжения могла бы потребоваться вполне достижимая для террористических целей активность РМ, содержащегося, например, в медицинских или промышленных облучательных (стерилизационных) установках.

**Ко второй категории** угроз отнесены ситуации, связанные со злонамеренным размещением мощных РНИ в местах постоянного или массового пребывания людей. Использование РНИ с целью нанесения значимого ущерба здоровью и даже облучению в дозах, приводящих к тяжелым детерминированным эффектам (МЛП и ОЛБ), а также, в крайних случаях, к смертельному исходу, отнесено нами наряду с «гряз-

ной бомбой» к одной из наиболее значимых угроз РТ. Важнейшим, базовым условием возможности реализации подобных угроз РТ является несовершенство контроля изъятия и перемещения многочисленных видов РНИ, повсеместно используемых в хозяйственной деятельности [17].

Необходимо учитывать, что применение РНИ с активностью от 0,01 ТБк (кобальт-60) до 0,1 ТБк (цезий-137, иридий-192) может привести к серьезным последствиям для здоровья только при непосредственном контакте с источником или на удалении от него на небольшое расстояние (от нескольких сантиметров до 1 м). При самых консервативных предположениях (например, наличие РНИ в автобусе, совершающем междугородние перевозки, или в помещении офиса) значимые медицинские последствия (ОЛБ, МЛП) для небольшого числа людей могут иметь место в случае их облучения в течение нескольких часов.

Особенностью радиологических (террористических) угроз с использованием РНИ может являться их скрытый характер, т.е. факт радиационного воздействия обнаруживается случайным образом через некоторый, иногда очень продолжительный, промежуток времени. Кроме того, начальное предположение о применении РНИ может быть связано с обращением пострадавших к врачу. Основываясь на периодике и симптоматике вероятных радиационных поражений, можно ожидать, что время скрытого протекания РТ приблизительно составит от 3 до 60 дней (минимальный и максимальный сроки от начала облучения пострадавших до появления клинико-лабораторных признаков и постановки диагноза) в зависимости от доз и условий облучения. Известны факты длительного скрытого облучения, которые связаны, как правило, с РНИ небольшой активности и малого размера без нарушения их целостности [18–20]. Они характеризуются малочисленностью группы одновременно вовлеченных лиц (чаще всего по месту жительства или работы) и фракционированным облучением с низкой мощностью дозы.

После обнаружения и изъятия мощного источника  $\gamma$ -излучения может потребоваться осуществление мероприятий по выявлению лиц, имевших контакт и находившихся рядом с источником, с последующим проведением исследований, направленных на реконструкцию доз облучения, обследование и лечение пострадавших.

**К третьей категории** угроз отнесены радиологические инциденты в результате преднамеренного помещения (подкладывания) РНИ в технологическое оборудование и процессы, что приводит к радиоактивному загрязнению окружающей среды, промышленных, общественных и социально значимых объектов (станций водоподготовки, складов продуктов питания и сырья), выпускаемой продукции (например, при изготовлении строительных материалов).

При разрушении герметичности источника опасность представляет внешнее излучение от загрязненных поверхностей, а также ингаляционное поступление РМ в организм в результате пожара или сдвухи

радиоактивных аэрозолей. В случае подобного сценария рассеяния РМ вряд ли будут достигнуты значения доз облучения населения, требующие проведения защитных мероприятий. Для достижения уровней радиоактивного загрязнения, приближающихся по дозовым нагрузкам к критериям для введения ограничений на использование пищевых продуктов и питьевой воды, которые применяются в случае масштабной радиационной аварии, потребуется достаточно большое количество РМ (по крайней мере, сотни и тысячи ТБк).

Проведенные оценки свидетельствуют, что практически невозможно создать уровни загрязнения даже 1 тыс. м<sup>3</sup> воды, значимые при обсуждении возможности формирования доз на уровне порогов детерминированных эффектов. Однако полностью не отвергается возможность преднамеренного загрязнения источников питьевого водоснабжения до уровней, превышающих в 100 и более раз уровни вмешательства (действия), рекомендуемые для аварийных ситуаций [18].

В то же время имевшиеся факты регистрации в атмосферном воздухе искусственных радиоизотопов, в частности йода-131 и в 2017 г. – рутения-106 [21], с частотой, не установленным источником выброса, свидетельствуют об огромном резонансе со стороны СМИ и общественных организаций экологической направленности. Парадокс заключается в том, что регистрируемые значения объемной активности в силу высокой чувствительности современных методов измерения позволяют оценить наличие радионуклидов на уровне, в сотни тысяч раз ниже нормативов, установленных официальными документами. Очевидно, что такие регистрируемые уровни практически не имеют никакой радиологической опасности, в том числе и по оцениваемым рискам стохастических эффектов. Несмотря на это, требуются огромные усилия со стороны экспертов, чтобы разъяснить подобные факты и восстановить доверие в обществе к официальной информации.

**К четвертой категории** угроз отнесено физическое воздействие на РМ в составе энергетических и промышленных ядерных реакторов, бассейнов выдержки тепловыделяющих элементов, хранилищ высокоактивных отходов, а также при транспортировании РМ. Однако современные системы физической защиты (охраны) указанных объектов вряд ли позволят осуществлять какие-либо диверсионные действия, включая проведение подготовительных операций. Планирование и проведение подобных действий свидетельствовало бы о полной деградации систем государственной безопасности, что невозможно представить в отношении стран, обладающих современной атомной энергетикой и ядерно-оружейным комплексом. Надежное функционирование и дублирование элементов систем активной и пассивной ядерной и радиационной безопасности позволяет своевременно идентифицировать нарушения в технологическом процессе, предупредить и локализовать последствия различных по масштабу радиационных аварий. И, наконец, существующие и постоянно совершенствуемые практика и организационные решения в области противоаварийного планирования и аварийного реагиро-

вания позволяют эффективно проводить мероприятия по минимизации последствий крупных, в том числе и запроектных радиационных аварий.

Угрозы РТ в отношении радиационно опасных объектов I и II категории потенциальной радиационной опасности<sup>2</sup> имеют крайне низкую вероятность, однако в силу масштабности возможных радиологических последствий полностью игнорировать и исключать их из рассмотрения нельзя. Огромный опыт преодоления медицинских последствий крупных радиационных аварий убедительно свидетельствует о необходимости поддержания в постоянной готовности специализированных лечебных учреждений, включая в первую очередь наличие квалифицированных специалистов, соответствующей медицинской базы, диагностического, лабораторного и дозиметрического оборудования.

К этой же, четвертой категории угроз, по нашему мнению, следует отнести террористические акты в отношении перевозимых РМ. Ежегодно в мире транспортируется около 10 млн упаковок с РМ [22]. Для транспортно-упаковочных комплектов, предназначенных для перевозки тепловыделяющих сборок и отработанного ядерного топлива, имеющих высокую прочность в отношении механических повреждений и воздействия высоких температур<sup>3</sup>, вероятность выброса, создающего опасность внешнего  $\gamma$ -облучения и ингаляционного поступления РМ, в том числе трансурановых нуклидов (плутония) вблизи места аварии (до 50 м) оценивается как низкая. Ожидаемые при этом значения доз, как правило, не превышают критериев для проведения защитных мероприятий.

Совершение террористических действий в отношении ядерных боеприпасов или средств их доставки может вызвать детонацию взрывчатых веществ, находящихся в боеприпасе, его механическое разрушение и воздействие высоких температур при горении. При этом цепной ядерной реакции не происходит. Так же, как и в случае приведенных выше примеров, такой вид РТ крайне маловероятен. Тем не менее, рассматривая указанную ситуацию с радиологических позиций, следует отметить, что в случае диспергирования и высокой температуры (пожара) возможно ингаляционное поступление в организм изотопов плутония. При этом проведение неотложных защитных мероприятий может потребоваться на расстоянии нескольких сотен метров от места разрушения ядерного боеприпаса.

**Пятая категория** угроз. Возвращаясь к началу статьи, отметим, что с точки зрения категорирования угроз РТ сложилась неоднозначная и парадоксальная ситуация. С одной стороны, признается, что в современных условиях возможности террористических организаций по применению СЯУ с целью нанесения значимого урона обществу и здоровью людей весьма

<sup>2</sup> СП 2.6.1.2612-10. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010).

<sup>3</sup> В объем испытаний транспортно-упаковочных комплектов на аварийные условия при транспортировании входят сбрасывание, т.е. определение механических повреждений от падения с высоты 9 м на плоскую жесткую мишень и с 1 м на штырь, тепловое воздействие (пожар) при температуре 800 °С в течение 30 мин.

ограничены и, следовательно, вероятность таких событий крайне невелика [23–25]. С другой стороны, понимание масштаба возможных катастрофических последствий вызывают необходимость в обеспечении готовности к реагированию и на эти угрозы в том числе.

Важной особенностью, которую необходимо учитывать в контексте угроз РТ, является непреодолимый страх большинства не только простых людей, но и части политиков, общественных деятелей, чиновников, журналистов и даже специалистов, профессионально не связанных с радиационной безопасностью, перед последствиями для здоровья в результате облучения в сколь угодно малых дозах. При этом многочисленные попытки ученых объяснить эту ситуацию простым языком, например, сравнивая различные риски воздействия ионизирующего излучения и других вредных производственных и экологических факторов, зачастую не приводят к какому-либо результату. Четкое понимание смысла проводимых защитных и ограничительных мероприятий в первые часы после радиологической атаки, во многом будет способствовать купированию паники и созданию условий, препятствующих, например, распространению радиоактивного загрязнения и попаданию его в жилье.

### Заключение

Рассмотренные сценарии и предлагаемая категоризация угроз РТ опираются, в основном, на экспертную оценку и здравый смысл о возможности доступа террористических организаций к различным РМ и способам их применения. Угрозы РТ категории I–III, учитывая сочетание возможности реализации сценариев РТ и масштабов последствий, оцениваются нами как относительно высокие. Угрозы РТ категории IV–V в силу крайне низкой возможности их реализации имеют наименьший рейтинг, несмотря на большой и даже катастрофичный характер последствий. Понятно, что непосредственные и отдаленные эффекты радиационного воздействия связаны с формируемыми дозами облучения населения, которые в конечном итоге определяются активностью РМ, используемого в террористических целях. В этом смысле важно подчеркнуть, что для достижения значимых медико-санитарных последствий, как правило, может потребоваться исполь-

зование достаточно сложных технологий извлечения и накопления необходимого количества РМ в форме, приемлемой для создания устройства диспергирования радионуклидов, в частности, «грязной бомбы». Однако это обстоятельство не должно являться моментом, снижающим остроту проблемы радиологического и ядерного терроризма. Современные тенденции и эволюция террористических организаций, совершенствование их системы управления и структуры, финансовое и материально-техническое обеспечение не исключают возможности создания специализированных лабораторий и центров, которые могут обладать потенциалом разработки средств РТ.

Необходимо отметить важность психологических аспектов на всех стадиях реагирования на акт РТ. Наиболее вероятной целью террористов может быть именно оказание психологического воздействия на население для достижения определенных политических или экономических целей. Поэтому разработка научно обоснованных подходов в вопросах информирования населения и оказания психологической помощи лицам, вовлеченным в теракт, имеет первостепенную важность.

В последнее время, в условиях политического противостояния с ведущими западными странами (США, Великобритания и др.) и развернутой против России «информационной войны», проблема РТ может приобрести новые негативные черты. Нельзя исключать возможность голословных, не имеющих доказательной базы обвинений в применении РМ с целью нанесения ущерба здоровью тем или иным лицам, значимым с точки зрения зарубежной политической жизни [26].

Противодействие РТ может быть эффективным только в комплексе общегосударственных мероприятий, направленных на пресечение незаконного оборота РМ, совершенствование системы учета и особенно контроля различных источников ионизирующих излучений в неядерной области, поддержание высокой противоаварийной готовности на радиационно опасных объектах.

**Для цитирования:** Грачев М.И., Саленко Ю.А., Фролов Г.П., Мороз В.В. К вопросу категоризации угроз радиологического терроризма // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 37–43.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-37-43

## On the Categorization of Radiological Terrorism Threats

M.I. Grachev, Yu.A. Salenko, G.P. Frolov, B.B. Moroz

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

M.I. Grachev – Leading Researcher, PhD Med.; Yu.A. Salenko – Head of Dep., Assoc. Prof., PhD Med.; G.P. Frolov – Senior Researcher; B.B. Moroz – Head of Lab., Academician of RAS

### Abstract

**Purpose:** To develop approaches to categorization (ranking) radiological terrorism (RT) threats on the basis of expert assessment of the possibility (likelihood) of the implementation of certain RT scenarios and assessment of their medical and hygienic consequences.

**Results:** Five categories of RT threats are highlighted. The first (most hazardous) threat category includes situations related to use radioactive dispersing devices (RDD), including the “dirty bomb”. It is shown that the creation of a potential threat of radiation

exposure to people at the thresholds of deterministic effects may require the activity of radionuclides in RDD in the range of several hundred TBq. The second category of threats includes scenarios of RT related to the placement of high dose rate radionuclide sources in areas of permanent location or mass gathering of people. The third category of threats includes situations when radionuclide sources maliciously place (enclose) into technological equipment and processes, which lead to radioactive contamination of the environment, industrial and socially significant facilities (water treatment plants, warehouses of food and raw materials), manufactured products. It is shown that in the case of the implementation of such RT scenarios, the dose criteria that require protective measures for the public are unlikely to be achieved. The fourth category of threats includes the physical impact on radioactive materials in the nuclear reactors, fuel element storage pools, and radioactive waste storage facilities. The fifth category of threats includes scenarios of RT related to the use of improvised nuclear devices or nuclear weapons by terrorists.

**Conclusion:** Threats of categories I–III, given the combination of the possibility of implementing RT scenarios and the scale of medical and hygienic consequences, are estimated as relatively high. Threats of category IV and V due to the extremely low probability of their implementation have the lowest rating, despite the great and even catastrophic nature of the consequences.

**Key words:** radiological terrorism, threat categorization, health impact, “dirty bomb”, radiation related injuries, radioactive contamination

Article received: 27.03.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

## REFERENCES

- Bobrov AF, Grachev MI, Grinev MP, Frolov GP, Scheblanov VYu. The Risk of Social and Psychological Consequences of a Radiation Terrorist Act. *Safety and Emergencies Problems*. 2008;(2):73–82. (In Russian).
- Grebenyuk AN, Sidorov DA. Medical, Social and Psychological Aspects of Radiological Terrorism. *Medical, Biological and Socio-psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2012;(3):11–8. (In Russian).
- Arrangements for Rpreparedness for a Nuclear or Radiological Emergency. *Safety Guide No. GS-G-2.1*. Vienna: IAEA; 2007. 145 p.
- Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency. *General Safety Requirements No. GSR Part 7*. Vienna: IAEA; 2015. 102 p.
- Method for Developing Arrangements for Response to a Nuclear or Radiological Emergency (Updating IAEA-TECDOC-953). Vienna: IAEA; 2003. 269 p.
- Grachev MI, Il'yin LA, Kvacheva YuE, Kriminsky AA, Salenko YuA, Samoilov AS, et al. *Medical Aspects of Countering Radiological and Nuclear Terrorism*. Moscow: A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center; 2018. 392 p. (In Russian).
- Protecting People Against Radiation Exposure in the Event of a Radiological Attack. *ICRP Publication 96*. Elsevier Ltd; 2005. 110 p.
- Inventory of Accidents and Losses at Sea Involving Radioactive Material. *IAEA-TECDOC-1242*. Vienna: IAEA; 2001. 69 p.
- INES. *The International Nuclear and Radiological Event Scale User's Manual*. 2008 Edition. Vienna: IAEA; 2013. 206 p.
- Yatsenko VN, Fomichev SA, Grachev MI, et al. Experience in Eliminating the Consequences of a <sup>137</sup>Cs Radionuclide Source Incident at the Bratsk Fiberboard Plant. *Disaster Medicine*. 1992;(1):55–60. (In Russian).
- The Radiological Accident in Goiania. Vienna: IAEA; 1988. 149 p.
- The Radiological Accident in Lilo. Vienna: IAEA; 2000. 103 p.
- Il'yin LA, Soloviev VYu. Immediate Medical Consequences of Radiation Incidents on the Territory of the Former USSR. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2004;49 (6):37–48. (In Russian).
- Major Radiation Accidents: Consequences and Protective Measures. Il'yin LA, Gubanov VA, eds. Moscow: Izdat; 2001. 752 p. (In Russian).
- Lessons Learned from the Response to Radiation Emergencies (1945–2010). Vienna: IAEA; 2012. 133 p.
- Il'yin LA. Radiological and Nuclear Terrorism – Medical-biological and Hygienic Problems. *Hygiene and Sanitation*. 2017;96(9):809–12. (In Russian).
- Ortiz P, Wheatley J, Oresegun M, Friedrich V. Lost and Found Dangers. *Orphan Radiation Sources Raise Global Concerns*. *IAEA Bulletin*. 1999;41(3):18–21.
- Dangerous Quantities of Radioactive Material (D-values). Vienna: IAEA; 2006. 145 p.
- Nadejina NM, Barabanova AV, Galstyan IA. The Problem of the Lost Radiation Sources – the Difficulties of Diagnosis and Treatment of Exposed Persons. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2005;50(4):15–21. (In Russian).
- Bushmanov AYu, Baranov AE, Nadejina NM. Three Cases of Acute Human Radiation Damage from Acute External Gamma Radiation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2005;4(2):133–41. (In Russian).
- Technical Attachment Status of Measurements of Ru-106 in Europe. Vienna: IAEA; 2017. 11 p.
- Vnukov VS. *Ensuring Nuclear Safety at Plants Producing Nuclear Fuel for NPP: a Reference Manual*. Moscow: FORUM; 2010. 208 p. (In Russian).
- Wirz C, Egger E. Use of Nuclear and Radiological Weapons by Terrorists? *International Review of the Red Cross*. 2005;87(859):121–38.
- Reshmi Kazi. *Nuclear Terrorism: The New Terror of the 21st Century*. IDSA Monograph Series. № 27. New Delhi: IDSA; 2013. 149 p.
- Vasilenko IYA, Vasilenko OI. Biomedical Aspects of Radiation Terrorism. *Atomic Energy Bulletin*. 2003;(5):48–52. (In Russian).
- Uyba VV, Kotenko KV, Il'yin LA, Kvacheva YuE, Abramov YuV, Galstyan IA, et al. Polonium-210 Version of Arafat's Death: the Results of Russian Investigation. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2015;60(3):41–9. (In Russian).

**For citation:** Grachev MI, Salenko YuA, Frolov GP, Moroz BB. On the Categorization of Radiological Terrorism Threats. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(6):37–43. (Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-37-43

Ю.Л. Рыбаков<sup>1,2</sup>, В.М. Гукасов<sup>1,2</sup>, Ю.П. Козлов<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ ОБЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СЛАБОГО НИЗКОЧАСТОТНОГО ВИХРЕВОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА СИСТЕМУ ЕСТЕСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА

1. Межрегиональная общественная организация «Русское экологическое общество», Москва. E-mail: rybakov@extech.ru;  
2. Научно-исследовательский институт – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы Минобрнауки России, Москва

Ю.Л. Рыбаков – директор, д.б.н.; В.М. Гукасов – г.н.с., д.б.н.; Ю.П. Козлов – президент, д.б.н.

### Реферат

**Цель:** Экспериментальное изучение противоопухолевого механизма повышения функциональной активности фагоцитов при общем воздействии на организм слабого низкочастотного вихревого магнитного поля (ВМП).

**Материал и методы:** Функциональную активность фагоцитов оценивали при активации по интенсивности хемиллюминесценции (ХЛ) на приборе «Биолюмат» (модель ЛБ 9500 фирмы Бергольд, ФРГ). Образцы для опытов *in vitro* и *in vivo* готовили по общепринятым протоколам. Воздействие ВМП ( $B_{\max} = 3,0$  мТл,  $f = 100$  Гц) осуществляли с помощью магнито-терапевтической установки «Магнитотурботон» (разработка НПФ «Аз»).

**Результаты:** В опытах *in vitro* обнаружено, что экспозиции суспензии клеток ВМП стимулировали увеличение ХЛ на 58 % по отношению к контролю, при этом основной вклад в интенсивность сигнала ХЛ вносили нейтрофилы. При исследовании ХЛ крови мышей с подкожно перевитой меланомой В-16 установлено, что величина удельной ХЛ в опыте с ВМП к концу срока наблюдения (17 день) резко (в 3 раза) возрастала по отношению к началу наблюдения, и по отношению к контролю на этом же сроке наблюдения была больше в 3,3 раза. Опыты с цельной кровью здоровых доноров и больных раком молочной железы показали, что кривые ХЛ во времени носили двухфазный характер и имели два максимума, но соотношение фаз было разным. У доноров основное свечение развивалось к 100 мин, а максимум на 30–40 мин был слабо выражен. У больных раком молочной железы первый максимум на 30–40 мин был основным, второй максимум был слабым и наступал позже, чем у доноров. Опыты с воздействием ВМП на организм здоровых и больных раком молочной железы людей показали усиление функциональной активности нейтрофилов в результате воздействия ВМП, но у больных раком молочной железы уровень ХЛ был значительно (в 3 раза) выше, чем у здоровых доноров. На основании проведенных исследований был сделан вывод о том, что воздействие ВМП способно формировать прайминг нейтрофилов.

**Заключение:** Показано, что общее воздействие слабого низкочастотного ВМП повышает уровень неспецифической резистентности организма к опухолевому процессу, что расширяет возможности реабилитации больных, позволяет расширить компенсаторные возможности организма и снизить риск онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** вихревое магнитное поле, магнитобиологические эффекты, гомеостаз, окислительно-восстановительные реакции, противоопухолевая резистентность

Поступила: 18.04.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

### Введение

Функциональная активность фагоцитов (нейтрофилов и макрофагов) является одним из показателей состояния противоопухолевой резистентности организма [1]. В состоянии активации стимулирующим агентом у фагоцитов происходит резкое усиление метаболических процессов и генерируются активные формы кислорода (АФК). Массивный выброс АФК в результате респираторного взрыва стимулирует цитотоксическую активность фагоцитов и в высоких концентрациях способен ингибировать синтез ДНК и деление опухолевых клеток, а также может активировать их апоптоз [2]. Согласно современным представлениям, нейтрофилы наряду с другими иммунокомпетентными клетками играют важную роль в противоопухолевом надзоре и обеспечивают первую линию защиты организма от опухолевых клеток [3]. Миграция нейтрофилов в зонах наиболее интенсивного роста опухоли происходит по градиенту хемотаксических факторов, где они скапливаются и препятствуют распространению опухолевых клеток [4]. Посредством молекул адгезии они прилипают к эндотелию и мигрируют в ткани для фагоцитоза бактерий, иммунных комплексов, трансформированных клеток, в том числе клеток опухоли. При этом они проявляют цитотоксичность не только на прикрепившиеся к эн-

дотелию трансформированные клетки, но также способны вступать в контакт с клетками опухоли, которые мигрируют в сосудистое русло [5, 6]. Известны работы о подавлении экспериментальных опухолей нейтрофилами *in vivo* [7, 8] и цитотоксическом действии на опухолевые клетки *in vitro* [9]. Отторжение опухоли в некоторых случаях может быть связано с инфильтрацией ее нейтрофилами [10]. Кроме того, АФК нейтрофилов разрушают трансформированные и опухолевые клетки с помощью протеолитических ферментов [3]. Известно, что продуцируемые нейтрофилами цитокины и хемокины привлекают и активируют макрофаги, НК, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, которые обеспечивают антитело-зависимую цитотоксичность, а цитокины и хемокины к тому же ингибируют ангиогенез, вследствие чего наблюдается ишемия и некроз опухоли [11].

В настоящей работе представлены результаты исследований, в которых в качестве стимулирующего воздействия для активации фагоцитов используется общее воздействие слабого низкочастотного (до 200 Гц) вихревого магнитного поля (ВМП) [12]. Особенность общего воздействия магнитного поля на весь организм состоит в том, что имеет место не только реакция отдельных тканей или органов, но подвергаются влиянию такого поля также все системы организма, механизмы их взаимосвязей и регуляций.

## Материал и методы

На ряде биологических объектов с помощью метода регистрации хемилюминесценции (ХЛ) было проведено исследование воздействия ВМП на функциональную активность фагоцитов. Измерения ХЛ проводили на приборе «Биолюмат» (модель ЛБ 9500 фирмы Бертольд, ФРГ). Было проведено четыре серии опытов:

- in vitro* после воздействия ВМП на спленоциты мышшей и венозную кровь здоровых доноров и больных раком молочной железы;
- in vivo* после воздействия ВМП на организм мышшей с подкожно перевитой меланомой В-16;
- in vivo* после воздействия ВМП на организм мышшей с перевитыми опухолями В-16 при комбинированном применении с цитостатиками;
- in vivo* после воздействия ВМП на организм здорового человека и больного раком молочной железы.

В исследовании ХЛ спленоцитов мышшей использовали самцов А/Sp в возрасте 1–2 мес. Мышей забивали путем цервикальной дислокации, извлекали селезенку и на холоде выделяли из нее клетки при помощи стеклянного гомогенизатора Поттера в 5 мл среды 199. Суспензию подготовленных по стандартной методике ядерных клеток селезенки ( $4 \times 10^6$  клеток/мл) разливали во флаконы по 1 мл (по 10 флаконов опыт и контроль). Опытные клетки экспонировали в ВМП ( $V_{\max} = 3,0$  мТл,  $f = 100$  Гц) при трех режимах экспозиции: 40, 80 и 120 мин. Далее суспензии контрольных и облученных клеток в соотношении 1:1:1 смешивали с раствором люминола и средой 199 для определения спонтанной ХЛ. Контрольные и экспонированные ВМП клетки использовали для изучения процесса образования АФК, о котором судили по интенсивности ХЛ.

При исследовании крови здоровых доноров кровь от 10 доноров разводили в соотношении 1:10 средой 199 и разливали по 0,5 мл в пластиковые ампулы, которые подвергали воздействию ВМП в течение 40, 80 и 120 мин. После экспонирования в ВМП разбавленную кровь смешивали с раствором люминола 20 мМ и средой 199 и измеряли уровень интенсивности ХЛ.

Эксперименты *in vivo* с предварительным воздействием ВМП на организм и последующим измерением ХЛ крови проводили на животных с перевитыми опухолями. В работе были использованы мышши-самки С57ВL в возрасте 4 мес и массой тела 18–20 г. Мышам подкожно была перевита меланома В-16. Начиная с 3-го дня после перевивки группа опытных животных (20 шт.) подвергалась воздействию ВМП ( $V_{\max} = 3,0$  мТл,  $f = 100$  Гц) в течение 10 дней с экспозицией по 2 ч. На 2-й, 7-й, 11-й и 17-й дни после перевивки опухолей у мышшей из хвостовой вены брали по 10 мкл крови, которую разводили 1:10 средой 199 и использовали для определения уровня интенсивности ХЛ. Для определения абсолютного числа лейкоцитов брали 5 мкл крови, эритроциты лизировали 4 %-й уксусной кислотой. Подсчет формулы крови производили на мазке.

В экспериментах по изучению действия ВМП на ХЛ мышшей с меланомой В-16 на фоне лечения цитостатиками были использованы мышши С57ВL (4 группы

по 20 животных в каждой) с перевитыми опухолями меланомы В-16. Группе № 1, начиная через трое суток после перевивки, в течение 5 дней ежедневно вводили внутривенно сарколизин (СК) в дозе 3 мг/кг веса. Группе № 2 также вводили СК и параллельно воздействовали ВМП ( $V_{\max} = 3,0$  мТл,  $f = 100$  Гц, 10 сеансов по 2 ч). Группе № 3 с третьего дня после каждой перевивки опухолей в течение 5 дней через рот вводили 6-меркаптоурин (6-МП) в дозе 5 мг/кг веса. Группа № 4, наряду с 6-МП, подвергалась воздействию ВМП в том же режиме, что группа № 2.

Исследовали характер ХЛ-ответа клеток-эффекторов у здоровых доноров и больных новообразованиями. С этой целью *in vitro* была изучена динамика ХЛ цельной крови 10 здоровых доноров и 10 больных раком молочной железы III-ей стадии. Также были проведены опыты *in vivo* с воздействием ВМП на организм здоровых и больных раком молочной железы людей, кровь которых после воздействия изучалась методом хемилюминесцентного анализа.

## Результаты и обсуждение

В исследовании ХЛ спленоцитов мышшей опытную партию суспензии ядерных клеток селезенки, подготовленную по стандартной методике, экспонировали в ВМП ( $V_{\max} = 3,0$  мТл,  $f = 100$  Гц) при трех режимах экспозиции: 40, 80 мин и 2 ч, и затем после активирования раствором люминола наблюдали спонтанную ХЛ. Экспозиции спленоцитов ВМП в течение 40 мин и 2 ч не показали достоверных различий между опытом и контролем ( $p > 0,05$ ). При облучении спленоцитов в течение 80 мин воздействие ВМП достоверно ( $p < 0,05$ ) стимулировало увеличение ХЛ на 58 % по отношению к контролю (рис. 1).

В опытах с кровью здоровых доноров максимальное статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие опыта от контроля наблюдалось в течение первых 25–30 мин инкубации (рис. 2). После 30–40 мин уровень интенсивности ХЛ в опыте приближался к уровню контроля. Полученные данные позволяют предположить, что основной вклад в интенсивность сигнала ХЛ при воздействии ВМП на цельную кровь доноров вносили нейтрофилы, поскольку в крови здоровых доноров моноциты присутствуют в очень малом количестве. Для макрофагов (по данным [13]) максимальная интенсивность ХЛ наблюдается на более поздних сроках инкубации с люминолом (40 мин). Таким образом, результаты данных исследований показали, что ВМП

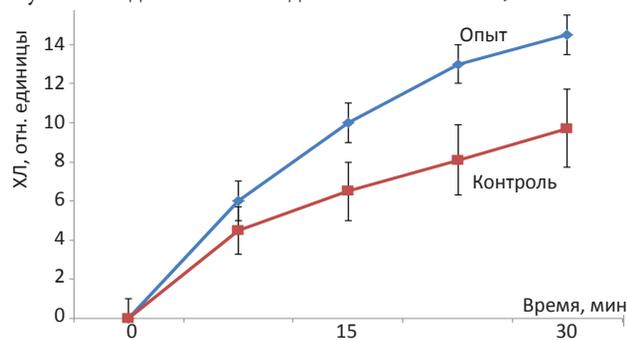


Рис. 1. Влияние ВМП на интенсивность спонтанной ХЛ спленоцитов мышшей

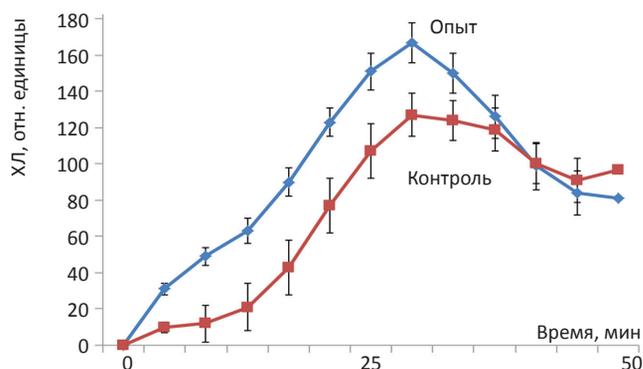


Рис. 2. Влияние ВМП на интенсивность спонтанной ХЛ цельной крови здоровых доноров

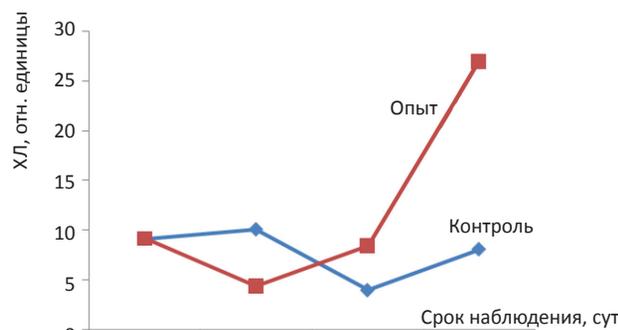


Рис. 3. Влияние облучения ВМП на удельную ХЛ фагоцитов мышей с перевитой меланомой В16

Таблица 1

**Влияние ВМП на изменение показателей функциональной активности фагоцитов у мышей с перевитой меланомой В-16**

| Показатели                                   | Сроки наблюдения, сут | Контроль без ВМП | Опыт с ВМП | Достоверность |
|--|-----------------------|------------------|------------|---------------|
| Число лейкоцитов крови, тыс./мм <sup>3</sup> | 2                     | 7,1±2,0*         | 4,9±0,6    | p<0,05        |
|  | 7                     | 7,8±5,8          | 6,8±2,4    | p>0,05        |
|  | 11                    | 9,5±2,6          | 5,4±2,9    | p<0,05        |
|  | 17                    | 10,0±3,8         | 7,1±3,3    | p<0,05        |
| Процентное содержание нейтрофилов, %         | 2                     | 16,3±3           | 16±7       | p>0,05        |
|  | 7                     | 23±6             | 26±4       | p=0,05        |
|  | 11                    | 47±11            | 40±10      | p<0,05        |
|  | 17                    | 38±10            | 38±7       | p>0,05        |
| ХЛ цельной крови, отн. ед.                   | 2                     | 8,0±0,5          | 7,5±0,7    | p<0,05        |
|  | 7                     | 18,6±5,7         | 7,7±0,9    | p<0,05        |
|  | 11                    | 17,7±5,8         | 18,2±15,5  | p>0,05        |
|  | 17                    | 30,8±20,4        | 73,0±21,7  | p<0,05        |

Примечание: \* – среднее арифметическое ± среднее квадратичное отклонение

способно в условиях вне организма стимулировать продукцию АФК, при этом основной вклад в ХЛ после действия ВМП, вносят нейтрофилы.

При исследовании ХЛ крови мышей с подкожно перевитой меланомой В-16 группа подопытных животных (20 шт.), начиная с 3-го дня после перевивки, подвергалась воздействию ВМП ( $V_{max} = 3,0$  мТл,  $f = 100$  Гц) в течение 10 дней с экспозицией по 2 ч. Результаты опытов представлены в табл. 1. Из табл. 1 видно, что по мере роста опухоли значимого изменения общего числа лейкоцитов в контрольной и опытной группах не

Таблица 2

**Влияние ВМП и цитостатиков на показатели активности фагоцитов мышей с меланомой В-16 на 4 сроках наблюдения**

| Показатели активности нейтрофилов    | Сроки наблюдения, сут | Группа № 1 (СК) | Группа № 2 (СК+ВМП) | Достоверность | Группа № 3 (6-МП) | Группа № 4 (6-МП + ВМП) | Достоверность |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------|---------------|-------------------|-------------------------|---------------|
| Процентное содержание нейтрофилов, % | 2                     | 24±15*          | 24±7                | p<0,05        | 12±2              | 21±7                    | p<0,05        |
|                                      | 7                     | 24±9            | 45±1                | p<0,05        | 14±2              | 23±6                    | p<0,05        |
|                                      | 11                    | 32±7            | 40±12               | p>0,05        | 17±4              | 13±5                    | p<0,05        |
|                                      | 17                    | 35±7            | 42±15               | p=0,05        | 13±12             | 22±6                    | p<0,05        |
| ХЛ цельной крови, отн. ед.           | 2                     | 8,7±0,6         | 9,3±1,4             | p>0,05        | 8,1±0,3           | 8,6±0,6                 | p<0,05        |
|                                      | 7                     | 8,0±6,9         | 6,6±2,2             | p>0,05        | 6,5±3,4           | 4,2±2,7                 | p=0,05        |
|                                      | 11                    | 30,5±8,6        | 22,0±13             | p<0,05        | 4,3±0,9           | 2,3±1,6                 | p<0,05        |
|                                      | 17                    | 19,5±8,2        | 49,0±21             | p<0,05        | 12,3±11           | 17,4±11                 | p>0,05        |

Примечание: \* – среднее арифметическое ± среднее квадратичное отклонение

отмечалось. При этом доля нейтрофилов по мере роста опухолей в каждой группе примерно одинаково нарастала. Развитие опухолевого процесса сопровождалось увеличением ХЛ цельной крови. Поскольку на поздней стадии развития опухоли наблюдался резкий рост ХЛ крови у ВМП-облученных животных при малозначительных изменениях числа лейкоцитов, представляло интерес оценить удельную ХЛ нейтрофилов, которую получали путем деления ХЛ крови на число нейтрофилов в образце. Из графика (рис. 3) видно, что величина удельной ХЛ в контроле существенно не изменялась за время наблюдения. В то же время, в опыте с ВМП удельная ХЛ сначала незначительно понизилась, а к концу срока наблюдения (на 17-й день) резко (в 3 раза) возросла ( $p < 0,05$ ) по отношению к началу наблюдения. По отношению к контролю на этом же сроке наблюдения она также была больше в 3,3 раза.

Таким образом, при исследовании спонтанной ХЛ крови мышей с подкожно перевитой меланомой В-16 было установлено, что на поздней стадии развития опухоли наблюдался резкий рост ХЛ крови у ВМП-облученных животных при малозначительных изменениях числа лейкоцитов. Полученные результаты позволяют заключить, что воздействие ВМП на организм мышей с перевитой меланомой В-16 увеличивает продукцию АФК фагоцитами. Это, в свою очередь, говорит об усилении защитных функций неспецифического иммунитета под воздействием ВМП.

В экспериментах по изучению действия ВМП на ХЛ мышей с меланомой В-16 на фоне лечения цитостатиками было установлено (табл. 2), что в процессе роста опухолей в контрольных группах № 1 и № 3 сарколизин

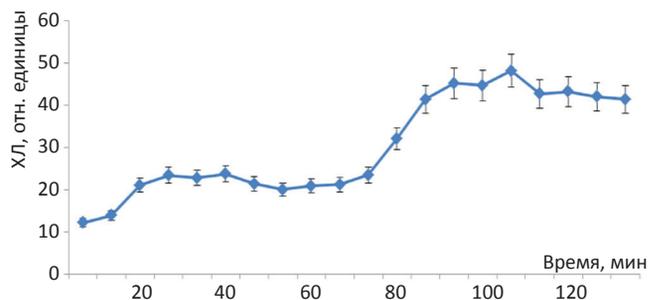


Рис. 4. Динамика ХЛ цельной крови здорового донора

и 6-меркаптопурин существенно не влияли на динамику изменения величины доли нейтрофилов. Однако при комбинации ВМП-воздействия с применением цитостатиков в группах № 2 и № 4 почти на всех сроках наблюдения отмечалось ( $p < 0,05$ ) существенное увеличение доли нейтрофилов по отношению к соответствующим срокам наблюдения в контроле (группы № 1 и № 3). По-видимому, изменения популяционной структуры нейтрофилов под действием ВМП проявляли себя в динамике изменением интенсивности ХЛ цельной крови. Оказалось, что в опытных группах (ВМП + цитостатики) сначала (7–11 сут) снижался уровень ХЛ цельной крови, а после снижения к 17 сут возрастал. Данное наблюдение особенно демонстративно при сравнении с воздействием одного ВМП, где уровень ХЛ при каждом наблюдении возрастал и к 17-му дню превышал уровень ХЛ при первом наблюдении (2-й день) более чем в 9 раз.

Таким образом, действие ВМП в вышеописанных опытах могло выражаться в усилении удельной ХЛ нейтрофилов и стимуляции ХЛ нейтрофилов при комбинированном воздействии с цитостатиками, что в сочетании с опухолевым нейтрофилезом суммарно могло повышать уровень продукции АФК. При этом, поскольку цитостатики сами слабо угнетают продукцию свободных радикалов кислорода в нейтрофилах, можно предположить, что совместное применение их с ВМП-воздействием позволяет снизить указанный побочный эффект цитостатиков и за счет этого усилить их совместную противоопухолевую эффективность.

Отдельный интерес представляет характер ХЛ ответа клеток-эффекторов у здоровых доноров и больных новообразованиями. С этой целью *in vitro* была изучена динамика ХЛ цельной крови 10 здоровых доноров и 10 больных раком молочной железы III стадии. Опыты *in vitro* с цельной кровью раком молочной железы показали, что имело место разная динамика изменения уровня интенсивности ХЛ (рис. 4 и 5).

Анализ кинетики стимулированной ХЛ показал, что кривые изменения интенсивности свечения во времени носили двухфазный характер и имели два максимума, но соотношение фаз было разным. У доноров основное свечение развивалось к 100-й мин (рис. 4), а максимум на 30–40 мин был слабо выражен. У больных раком молочной железы первый максимум на 30–40 мин был основным, второй максимум был

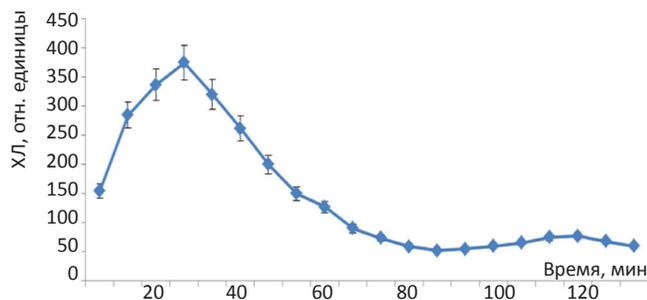


Рис. 5. Динамика ХЛ цельной крови больной раком молочной железы

слабым и наступал позже, чем у доноров (рис. 5). Эти отличия в форме кривых интенсивности ХЛ указывают на разную динамику повышения функциональной активности нейтрофилов: у больных раком молочной железы наблюдалась заметная активация защитной клеточной системы по отношению к нормальному (не активизированному) состоянию этой системы у здоровых доноров.

Были проведены опыты с воздействием ВМП на организм здоровых и больных раком молочной железы людей, проходивших курс магнитотерапии на установке «Магнитотурботрон». Перед и после 5-й процедуры воздействия ВМП у здоровых и больных раком брали кровь, которая затем изучалась методом хемилюминесцентного анализа (рис. 6 и 7). Результаты исследования показали усиление функциональной активности нейтрофилов в результате ВМП-воздействия в каждой

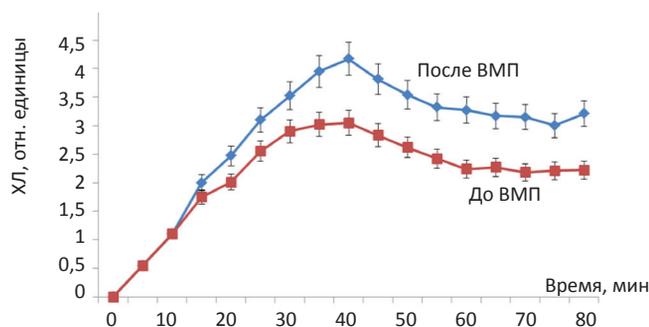


Рис. 6. Динамика ХЛ цельной крови здорового донора до и после воздействия ВМП

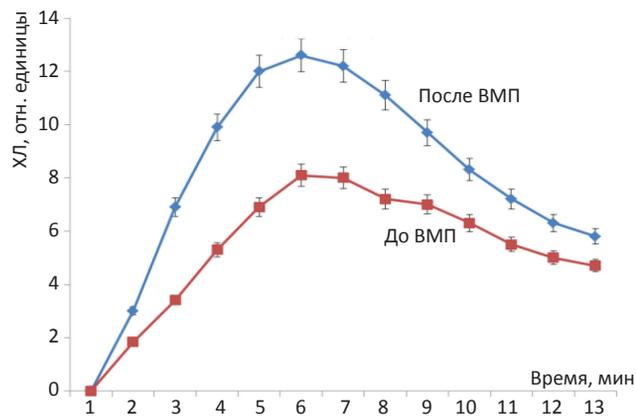


Рис. 7. Динамика ХЛ цельной крови больной раком молочной железы до и после воздействия ВМП

группе, но у больных раком молочной железы уровень ХЛ был значительно (в 3 раза) выше, чем у здоровых доноров. При этом следует отметить, что пропорции подъема уровня интенсивности ХЛ по сравнению с исходным были примерно одинаковые у здоровых и больных доноров.

Эти наблюдения указывают на то, что ВМП-воздействие, по-видимому, не является специфическим, а его стимулирующее действие на функциональную активность фагоцитов одинаково и однозначно в условиях здорового и больного организма. В этом случае наблюдаемые в экспериментах и клинике эффекты влияния ВМП на торможение роста опухолей могут быть объяснены более высоким уровнем цитотоксичности нейтрофилов по отношению к опухолевым клеткам.

Таким образом, приведенные выше данные позволяют сделать вывод о том, что результатом воздействия ВМП на организм может быть повышение функциональной активности нейтрофилов при контакте с опухолевыми клетками. Результаты экспериментальных исследований показали неспецифичность и избирательность действия ВМП в отношении опухолевых и нормальных клеток, а также отсутствие антагонизма по отношению к цитостатикам, что послужило основанием для проведения клинического исследования применения ВМП-воздействия в комплексе с химиотерапией [14]. В качестве объекта лечения и исследования была привлечена группа больных местнораспространенным раком молочной железы III-ей стадии. Все больные, участвующие в исследовании (114 человек), в предоперационном периоде получили химиотерапию по модифицированной схеме Купера и лучевое лечение с включением в зону облучения всей молочной железы и региональных зон. Больные из основной группы наблюдения (70 пациентов) одновременно с химиолучевым лечением получили курс ВМП-воздействия на магнитотерапевтической установке «Магнитотурботрон», серийно выпускаемой НПФ «Аз». Было показано, что эффективность предоперационного лечения с применением ВМП-воздействия составила 86,4 %, а без него – 81,8 %. При этом следует отметить, что если суммарные оценки эффектов лечения для основной и контрольной групп различаются незначительно, то уровень резорбции опухоли, оцениваемый больше чем на 50 %, наблюдался в два раза чаще для группы пациентов, получивших дополнительное ВМП-воздействие по отношению к контрольной группе (27,2 и 11,4 % соответственно). Эффект резорбции опухоли, оцениваемый меньше чем 50 %, был соответственно более частым в группе без ВМП-воздействия (47,7 и 34,3 % соответственно).

В послеоперационном периоде все больные получали химиотерапию по модифицированной схеме Купера и далее периодически (через 6 мес) подвергались контрольному обследованию. По материалам повторных обследований и данным онкодиспансеров по месту жительства были получены данные об отдаленном течении послеоперационного периода у больных

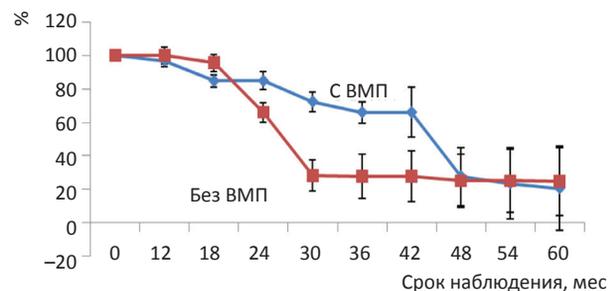


Рис. 8. Кумулятивные кривые безрецидивного послеоперационного периода больных

основной и контрольной групп. Сроки наблюдения за больными составили от 6 до 60 мес (до пяти лет).

В каждой группе учитывали количество и сроки возникновения рецидивов заболевания в результате прогрессирования опухолевого процесса. На основании фактических данных по рекомендованной ВОЗ методике были составлены стандартные таблицы рецидивирования (возврата заболевания) для каждой из групп наблюдения и построены кумулятивные кривые рецидивирования. Вероятность различия кривых высчитывалась методом  $\chi^2$  по Мантель–Ханзелю. Необходимо заметить, что полученные кумулятивные кривые (рис. 8), опираясь на неполные (с учетом отсутствия данных по некоторым больным) данные, выражают вероятность события в реальной шкале времени. Из графиков видно, что с учетом уровня ошибок имеется временной промежуток наблюдения (2,5–3,5 лет), на котором доверительные интервалы не перекрываются. В этом интервале вероятность не иметь рецидива заболевания для группы больных с ВМП-воздействием в предоперационном периоде составила 72,3 %, а для группы без ВМП-воздействия только 28,2 %. Эти данные с учетом возможных ошибок можно считать достоверными. Дальнейшее наблюдение показывает, что к четвертому году наблюдения кривые сближаются.

Таким образом, наличие определенного временного интервала после оперативного лечения, в течение которого для больных с ВМП-воздействием в предоперационном лечении сохраняется более высокая степень защиты организма от дальнейшего прогрессирования заболевания, в целом характеризует его положительное влияние на противоопухолевую резистентность организма.

Совокупность выполненных исследований говорит о том, что воздействие ВМП с определенными параметрами и временными режимами оказывает существенное замедление развития экспериментальных опухолей на ранних этапах их развития у лабораторных животных, что показывает наличие собственной противоопухолевой активности у этого физического фактора, которая обусловлена активирующим действием на состояние нейтрофилов.

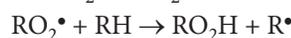
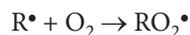
Активация нейтрофилов в литературе рассматривается как двухступенчатый процесс, в котором сначала нейтрофилы взаимодействуют с агентами, которые не активируют клетку, а переводят ее в состояние готовности к ответу. Затем уже подготовленный нейтрофил получает соответствующий стимул, что приводит его

к полностью активированному состоянию. Процесс, в котором предварительная обработка клетки агентом приводит к последующему усилению ответа на активацию, называют праймированием. Количественно данный эффект оценивают по индексу прайминга  $IП = I_o / I_k$ , где  $I_o$  и  $I_k$  – измеренные на максимуме значения интенсивностей ХЛ соответственно для опыта и контроля. Судя по нашим результатам исследования влияния ВМП на продукцию АФК фагоцитов, значение ИП для разных опытов составляет  $1,23 \div 1,58$ . Это позволяет предположить, что воздействие ВМП также способно формировать прайминг фагоцитов.

Биологические механизмы формирования прайминга для разных стимулов являются предметом исследования. Нами в качестве возможной гипотезы был рассмотрен механизм влияния ВМП на свободно-радикальные осцилляции в клеточной мембране с иницированием процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), что может послужить причиной для повышения содержания ионов  $Ca^{2+}$  в цитозоле лейкоцитов. Мы предположили, что магниточувствительной молекулой, выполняющей роль первичного акцептора для исследуемых процессов в радикальных парах, может быть молекулярный кислород, который имеет в основном (триплетном) состоянии два неспаренных электрона с параллельными спинами на различных орбиталях, и из-за спиновых запретов обычно не вступает в неконтролируемые химические реакции. Эффект действия слабого низкочастотного ВМП на радикальную пару, согласно механизму синглет-триплетных взаимодействий, проявляется в увеличении вероятности её рекомбинации с увеличением количества пар, находящихся в синглетном состоянии, отличающимся большей реакционной способностью.

В этом случае влияние ВМП на кинетику радикальных реакций в клеточной мембране, обусловленное спиновыми эффектами, можно представить в виде процесса:  $A + B \Rightarrow C_1 + C_2$ , в котором выход продукции реакций рекомбинации  $C_1 = R_1R_2$  и диссоциации  $C_2 = R_1 \cdot + R_2 \cdot$  будет зависеть от разницы частот прецессии ( $w_1 - w_2$ ) спинов электронов в радикалах  $A$  и  $B$  вокруг вектора магнитной индукции ВМП, индуцирующего переходы в синглетное и триплетное состояния. Для цепи одноэлектронных восстановительных

реакций в клеточной мембране с участием молекулярного кислорода это проявится в увеличении скорости образования промежуточных продуктов ( $OH \cdot$  и  $^1O_2$ ), способных отнимать водород из определенных  $-CH_2-$  групп полиненасыщенных жирных кислот и липидов и превращать их в свободно-радикальные группы  $R \cdot$ , которые, в свою очередь, присоединяя молекулу кислорода, превращаются в перекисные радикалы и далее в гидроперекиси:



Накопление в мембранах лейкоцитов продуктов ПОЛ способствует увеличению ионной проницаемости, в том числе и для ионов  $Ca^{2+}$ , что может создать предпосылки для формирования прайминга нейтрофилов [15].

### Заключение

Таким образом, проведенные исследования общего воздействия слабого низкочастотного ВМП на организм человека позволили выявить полезные аспекты его применения в рамках профилактической медицины. В частности, повышения уровня неспецифической резистентности организма к опухолевому процессу, что расширяет возможности реабилитации больных, позволяет расширить компенсаторные возможности организма и снизить риск заболеваний. В настоящее время аппараты для общесистемной магнитотерапии находят применение в медицинских лечебно-диагностических и оздоровительных центрах, больницах, санаториях и профилакториях, а также в рамках санитарно-гигиенических и экологических мероприятий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена в рамках Государственного задания №26.13330.2019/13.1 Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Для цитирования:** Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М., Козлов Ю.П. Влияние низкочастотного вихревого магнитного поля на состояние системы естественной противоопухолевой резистентности организма // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 44–50.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-44-50

## Effect of General Impact of Weak Low Frequency Vortex Magnetic Field on the System of Natural Antitumor Resistance of the Body

Yu.L. Rybakov<sup>1,2</sup>, V.M. Gukasov<sup>1,2</sup>, Yu.P. Kozlov<sup>1</sup>

1. Interregional Public Organization “Russian Ecological Society”, Moscow, Russia. E-mail: rybakov@extech.ru;

2. Federal Research Centre for Project Evaluation and Consulting Services, Moscow, Russia

Yu.L. Rybakov – Director, Dr. Sci. Biol.; V.M. Gukasov – Chief Researcher, Dr. Sci. Biol.; Yu.P. Kozlov – President, Dr. Sci. Biol.

### Abstract

**Purpose:** Experimental study of the antitumor mechanism of increasing the functional activity of phagocytes with a general effect on the body of a weak low-frequency vortex magnetic field (VMP).

**Material and methods:** The functional activity of phagocytes was assessed upon activation by the intensity of chemiluminescence (CHL) on a Biolumat instrument (model LB 9500, by Berthold, Germany). Samples for *in vitro* and *in vivo* experiments were

prepared according to generally accepted protocols. The impact of the VMP ( $V_{\max} = 3.0$  mTl,  $f = 100$  Hz) was performed using a Magnitoturbotron magnetotherapeutic installation (developed by NPF Az).

**Results:** It was found *in vitro* experiments that the exposure of a suspension of VMP cells stimulated an increase in CHL by 58 % relative to the control, while the main contribution to the intensity of the signal of the CHL was made by neutrophils. In the study of the blood CHL of mice with subcutaneously inoculated melanoma B-16, it was established that the value of the specific CHL in the experiment with VFM by the end of the observation period (day 17) increased sharply (3 times) relative to the beginning of the observation and to the control at the same observation period was 3.3 times more. Experiments with whole blood of healthy donors and patients with breast cancer showed that the CHL curves over time were biphasic in nature and had two maxima, but the phase ratio was different. At donors, the main luminescence developed by the 100<sup>th</sup> minute, and a maximum of 30–40 min was mild. In patients with breast cancer, the first maximum at 30–40 min was the main, the second maximum was weak and came later than that of donors. Experiments with the effects of VMP on the organism of healthy and patients with breast cancer of people showed an increase in the functional activity of neutrophils as a result of exposure to VMP, but in patients with breast cancer, the level of CHL was significantly (3 times) higher than of healthy donors. Based on the research, it was concluded that exposure to the VMP is able to form a priming neutrophil.

**Conclusion:** It is shown that the overall effect of weak low-frequency VFM increases the level of nonspecific resistance of the organism to the tumor process, which expands the possibilities of rehabilitation of patients, allows-expanding the compensatory capabilities of the body and reduce the risk of disease.

**Key words:** vortex magnetic field, magnetobiological effects, homeostasis, oxidation-reduction reactions, antitumor resistance

Article received: 18.04.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

## REFERENCES

1. Deichman GI. The role of natural resistance in the body's response to the occurrence, growth and metastasis of a tumor. Results of science and technology. Ser Oncology. 1984;13:46-97. (In Russian).
2. Carmody RJ, Cotter TG. Signaling apoptosis a radical approach. Redox Rep. 2001;6:77-90.
3. Di Carlo E, Forni G, Lollini P. The intriguing role of polymorphonuclear neutrophils in antitumor reactions. Rev Am Soc Hematol. 2001;97:339-45.
4. Bru A, Albertos S, Lopez Garcia-Asenjo JA, Bru I. Pinning the Physical Response. Phys Rev Lett. 2004;92(23):238101-4.
5. Kashulina AP, Tereshchenko IP. The role of neutrophils in the pathogenesis of malignant growth. Experimental Oncologist. 1985;7(6):3-8. (In Russian).
6. Palzev MA, Ivanov AA. Intercellular interactions. Moscow: Medicine. 1995. 224 p. (In Russian).
7. Fujii Y, Kimura S, Arai S, Sendo F. *In vivo* antitumor effect of lymphokine-activated rodent polymorphonuclear leukocytes. Cancer Res. 1987;47:6000-5.
8. Wang YL, Kaplan S, Whiteside T, Herberman RB. *In vitro* effects of an acyltripeptide, FK565, on antitumor effector, monocytes and granulocytes. Immunopharmacol. 1989;18:213-22.
9. Igney FH, Behrens CK, Krammer PH. CD95L mediates tumor counterattack *in vitro* but induces neutrophil-independent tumor rejection *in vivo*. Int J Cancer. 2004;113:78-87.
10. Sandhu JK, Privora HF, Wenckebach G, Birnoim HCh. Neutrophils, nitric oxide, nitric oxide, and mutations in the mutatest murine tumor model. Am J Patbol. 2000;156:509-18.
11. McCourt M, Wang JH, Sookhai S, Redmond HP. Proinflammatory mediators stimulate neutrophil-directed angiogenesis. Arch Surg. 1999;134:1325-31.
12. Rybakov YuL, Kizhaev EV, Letyagin VP, Nikolaeva TG. System-wide magnetic therapy in oncology. Medical Physics. 2005(2):70-6. (In Russian).
13. Knyszynski AH. Fischer's sprouting of the blood cells in the bloodstream, as measured by the zymosan-induced chemiluminescence. J Immunol. 1981;127(8):2508-11.
14. Letyagin VP, Protchenko NV, Rybakov YuL, Dobrynin YaV. Experience of use of the vortex magnetic field in the treatment of breast cancer. Questions of Oncology. 2003;49(6):748-51. (In Russian).
15. Mayansky AN, Mayansky DN. Essays on the neutrophil and macrophage. Novosibirsk: Science. 1983. 256 p. (In Russian).

**For citation:** Rybakov YuL, Gukasov VM, Kozlov YP. Effect of General Impact of Weak Low Frequency Vortex Magnetic Field on the System of Natural Antitumor Resistance of the Body. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(6):44-50. (Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-44-50

**В.П. Золотницкая<sup>1</sup>, В.И. Амосов<sup>1</sup>, А.А. Сперанская<sup>1</sup>, А.В. Тишков<sup>1</sup>, В.А. Ратников<sup>2</sup>****НАРУШЕНИЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЛЕГКИХ И РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЫЧНОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

1. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vikt-amosov@yandex.ru;

2. Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург

В.П. Золотницкая – с.н.с., д.б.н.; В.И. Амосов – зав. кафедрой, проф., д.м.н., член ESR; А.А. Сперанская – профессор, д.м.н., член ESR; А.В. Тишков – зав. кафедрой, доцент, к.ф.-м.н.; В.А. Ратников – зам. главного врача по медицинской части, проф., д.м.н., член ESR

**Реферат**

**Цель:** Определить особенности нарушения кровообращения в легких у больных с обычной интерстициальной пневмонией (ОИП) на разных стадиях патологического процесса и при развитии коморбидных состояний.

**Материал и методы:** Проведен анализ результатов лучевых исследований: многосрезовой компьютерной томографии, многосрезовой компьютерной ангиографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у 64 пациентов с обычной интерстициальной пневмонией. Критерием отбора служило наличие дыхательной недостаточности и легочной гипертензии.

**Результаты:** Сочетание интерстициальных и альвеолярных изменений, распределение их преимущественно в нижних отделах обоих легких с субплевральной локализацией являются патогномичными для ОИП. У 85 % больных с ОИП и формированием «сотого легкого» определялись локальные нарушения перфузии, разной формы, преимущественно небольших размеров, субсегментарного уровня, располагающихся симметрично в наддиафрагмальных отделах. Основные отличительные КТ-признаки присоединения сосудистой патологии: мозаичность легочного рисунка; субплевральные участки инфильтрации легочной ткани неоднородной структуры; дефекты заполнения легочной артерии контрастным веществом при проведении КТ-ангиографии; треугольной формы субплеврально расположенные участки нарушения перфузии на ОФЭКТ-изображениях (при совмещении ОФЭКТ/КТ), локализующиеся в области инфаркта легкого, либо в зоне отсутствия изменений на КТ-изображениях.

**Заключение:** Развитие легочной гипертензии и хронической дыхательной недостаточности при ОИП определяют несколько факторов, оказывающих активное или пассивное влияние на легочную гемодинамику. Ухудшению состояния пациентов и увеличению степени дыхательной недостаточности и легочной гипертензии способствует осложнение со стороны сосудистой системы лёгких – тромбоэмболия легочной артерии и (или) *thrombosis in situ*, а также персистирующие инфекционные воспалительные процессы. При наличии необратимых морфологических изменений в легочной паренхиме лечебные мероприятия не влияют на состояние микроциркуляции в легких.

**Ключевые слова:** интерстициальная пневмония, легочная гипертензия, нарушение кровообращения, дыхательная недостаточность, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, рентгеновская компьютерная томография

Поступила: 23.10.2019. Принята к печати: 09.10.2019

**Введение**

Обычная интерстициальная пневмония (ОИП) – тяжелое заболевание легких, для которого характерно прогрессирующее поражение интерстиция, бронхиол и альвеол, приводящее к рубцеванию интерстициальной ткани, развитию бронхо- и бронхиолоэктазов, «сотовой» трансформации паренхимы с множеством тонкостенных полостей без содержимого и воспалительной инфильтрации. Изменения в бронхиальном дереве, деструкция паренхимы легких и формирование «сот» приводят к сокращению площади капиллярного русла, а также сдавлению капилляров измененной легочной тканью [1, 2]. При этом заболевании происходят необратимые изменения и в сосудах легочной артерии: стенка межальвеолярных капилляров повреждается макрофагальными гранулами, что приводит к бесклеточному фиброзу и полной облитерации просвета сосуда; за счет экспрессии факторов роста (TGF- $\beta$ , PDGF, VEGF-A) изменяется клеточная дифференцировка, происходит разрастание гладкомышечных клеток и утолщение стенок сосуда, возникает патологический ангиогенез и васкулогенез. Кроме того, на фоне гипоксемии увеличивается секреция факторов вазоконстрикции (эндотелин-1), снижается образование NO и увеличивается риск тромбообразования, что способствует развитию *thrombosis in situ*

[3, 4]. Эти факторы, способствующие первичному и вторичному нарушению легочного кровотока, приводят к развитию вентиляционно-перфузионного дисбаланса – основному механизму развития хронической дыхательной недостаточности и «легочного» сердца у больных с заболеваниями легких [5–7]. В большинстве случаев легочная гипертензия у больных ОИП характеризуется как легкая или умеренная, однако встречается и тяжелая, на поздних стадиях заболевания у 85 % больных. Сопровождается значительным снижением диффузионной способности легких, тяжелой гипоксемией и снижением объемных показателей функции внешнего дыхания.

Кроме того, ухудшению состояния пациентов и увеличению степени дыхательной недостаточности и легочной гипертензии, даже при лечении этих больных, способствует осложнение со стороны сосудистой системы лёгких – тромбоэмболия легочной артерии и (или) *thrombosis in situ*, которые не всегда диагностируются [8–11].

Внедрение в практику перфузионной скintiграфии/однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) существенно улучшило состояние диагностики нарушений кровообращения в легких у больных ОИП. Метод является высокоинформативным диагностическим и функциональным тестом, позволяющим с высокой чувствительностью (96–97 %)

обнаруживать ранние проявления респираторного заболевания и оценивать состояние капиллярного кровообращения. Сцинтиграфическая картина зависит от степени обратимости нарушений кровотока и может частично восстанавливаться на фоне адекватной терапии в менее измененных участках легочной паренхимы [12].

Цель исследования – определить особенности нарушения кровообращения в легких у больных с ОИП на разных стадиях патологического процесса и при развитии коморбидных состояний.

**Материал и методы**

Проанализированы результаты комплексного клинико-рентгенорадиологического исследования 64 пациентов с ОИП – 64,4 % женщин и 36,6 % мужчин, средний возраст 57,7±12,4 лет. Критерием отбора служило наличие дыхательной недостаточности и легочной гипертензии. Группой сравнения были 20 больных неспецифической интерстициальной пневмонией (с проявлениями интерстициального отека и десквамации альвеолярных клеток в межальвеолярные перегородки и просвет альвеол) – 60 % женщин, 40 % мужчин, средний возраст 52,8±11,7 лет.

Для выявления нарушений кровообращения в легких больным выполнялась ОФЭКТ и многосрезовая компьютерная ангиография (МСКТА). Для определения процессов, протекающих в паренхиме легких, были применены методики высокоразрешающей и функциональной компьютерной томографии.

ОФЭКТ выполняли на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (USA) по стандартной методике выполнения радионуклидных исследований

легких с последующей компьютерной обработкой на основе разработанной нами программы для ЭВМ LungScintAnalyser о свидетельством о регистрации № 2016615201 от 23.05.2016 г. Эффективная доза облучения составила 1,8–2,4 мЗв.

Компьютерно-томографические исследования проводили на 16- и 64-срезовых спиральных рентгеновских компьютерных томографах. Пациентов обследовали по стандартной методике, с применением высокоразрешающей КТ (ВРКТ) и МСКТА. Эффективная доза облучения составила 3,6 мЗв при выполнении МСКТ и 18,9 мЗв при выполнении МСКТА.

Статистическую обработку исследования проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

**Результаты и обсуждение**

У больных ОИП изменения в легочной паренхиме складываются из трех основных компонентов: отека легочного интерстиция, накопления клеточных элементов и развития фиброза. Практически у всех пациентов эти изменения преобладают в базальных отделах обоих легких, преимущественно субплеврально, и характеризуются большим полиморфизмом – в процесс вовлекаются как интерстиций, так и альвеолярные отделы вторичных легочных долек. Сочетание интерстициальных и альвеолярных изменений, распределение их преимущественно в нижних отделах обоих легких с субплевральной локализацией являются патогномоничными для ОИП. При прогрессировании заболевания размеры и протяженность «сотового легкого» нарастают (рис. 1).

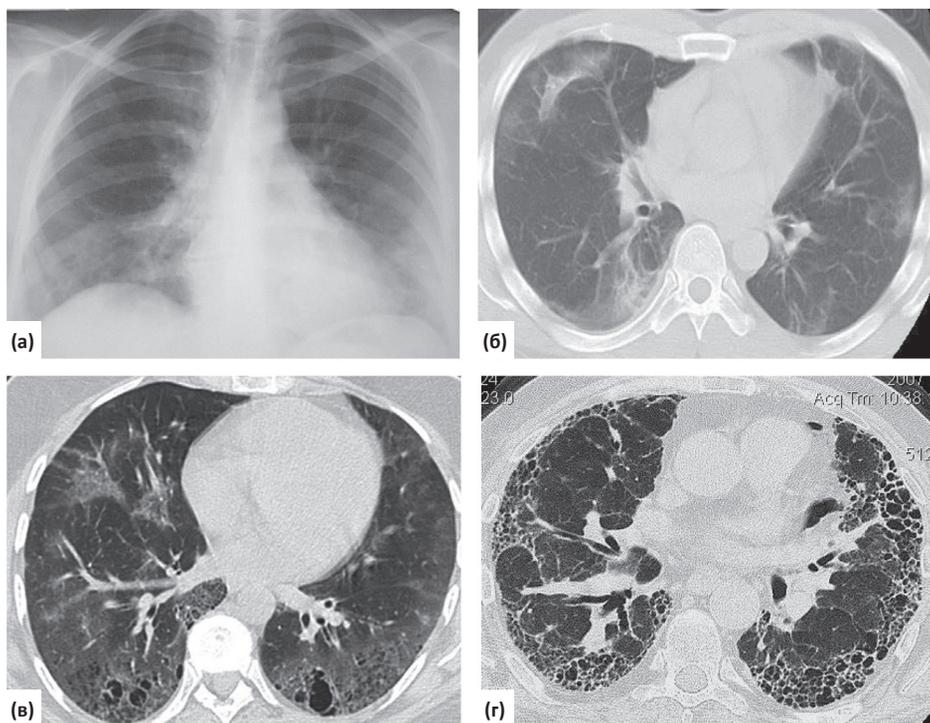


Рис. 1. Этапы перестройки легочной ткани у больных с ОИП. (а) – типичная рентгенограмма легких; (б) – компьютерная томограмма. Фаза интерстициального фиброза без формирования «сот»; (в) – КТ-картина формирования «сотового легкого»; (г) – компьютерная томограмма «сотовое легкое», легочная гипертензия

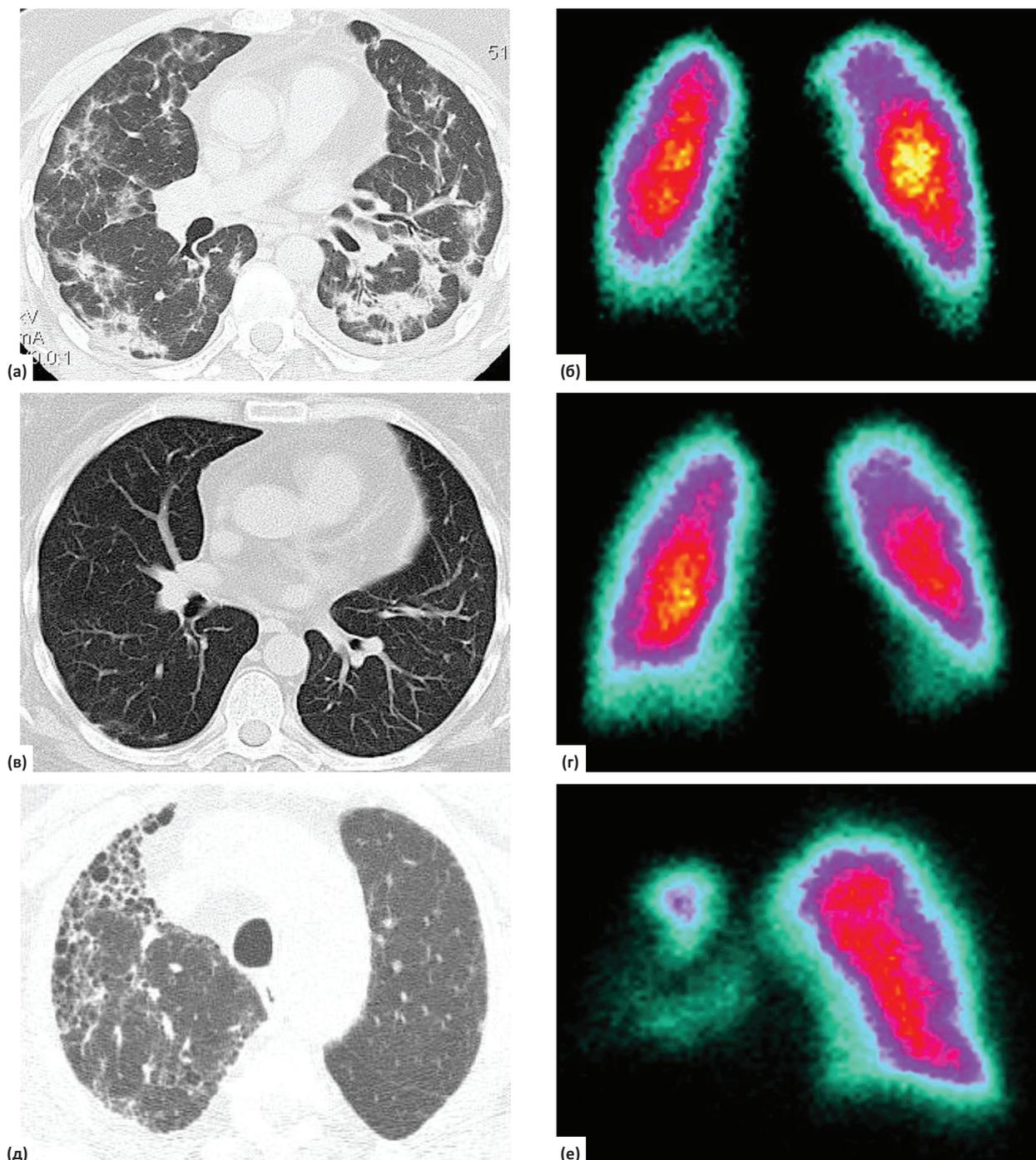


Рис. 2. Наблюдения больных с идиопатической интерстициальной пневмонией. (а), (б), (в), (г) – благоприятное течение интерстициальной пневмонии при наличии выраженного инфильтративного компонента у больной П., 49 л.  
 (а), (б) – до лечения ВРКТ и перфузионная сцинтиграфия, фаза интерстициального отека;  
 (в), (г) – после лечения ВРКТ и перфузионная сцинтиграфия, положительная динамика;  
 (д), (е) – наблюдение больной С., 77 л. Преимущественно односторонние изменения при ВРКТ – «сотовое легкое» в субплевральных отделах справа, слева субплевральное усиление периферического легочного интерстиция

Для больных в начальной стадии заболевания характерны изменения на компьютерных томограммах по типу «матового стекла» и инфильтрация междолькового интерстиция с наличием выраженного альвеолярного компонента инфильтрации. При сопоставлении с результатами радионуклидного исследования зоны инфильтрации совпадали с выраженными изменениями кровотока диффузного характера, расположенными в базальных сегментах легких ( $p < 0,001$ ;

$r = 0,78$ ). Локальных нарушений перфузии не определяется. Очень редко выявляются признаки тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и только у больных с сопутствующей патологией – варикозной болезнью ( $r = 0,38$ ), заболеванием сердца ( $r = 0,29$ ) и т.д. (табл. 1). В наших наблюдениях в 30 % случаев у этих больных при назначении адекватной терапии наблюдалась положительная динамика (рис. 2).

**Таблица 1**  
**Признаки сосудистых расстройств у больных с ОИП**

| Признак   | Группы | Больные с ХДН | Группа сравнения |
|---|--------|---------------|------------------|
| Диффузные нарушения кровотока   |        | ++            | +                |
| Локальные нарушения кровотока   |        | +             | -                |
| Тромбоз легочной артерии  |        | +             | +                |
| Нарушение перфузии, характерное для процесса (в т.ч. тромбоз <i>in situ</i> в зоне фиброзных изменений) |        | ++            | -                |
| Легочная гипертензия  |        | ++            | -                |
| Геморрагическое пропитывание легочной ткани (последствия легочного кровотечения и кровохарканья)        |        | ++            | -                |

Примечания: +++ – часто встречающийся признак (70–100 % случаев); ++ – признак, встречающийся в 35–70 % случаев; + – признак, встречающийся в 1–35 % случаев

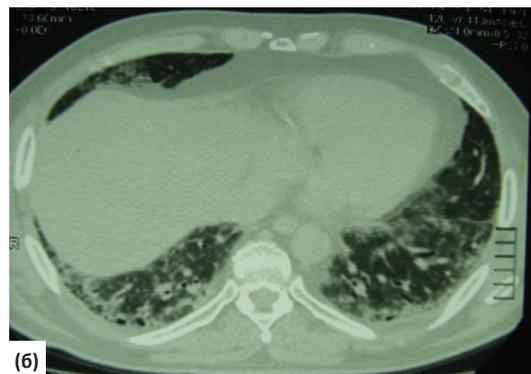
У больных с ОИП и формированием «сотового легкого» (разрушением структуры альвеол и началом формирования мелкокистозных полостей) скитиграфическая картина менялась. Появлялись локальные нарушения перфузии разной формы, преимущественно небольших размеров, субсегментарного уровня,

располагающиеся симметрично в наддиафрагмальных отделах ( $r = 0,85$ ). При формировании «сотового лёгкого» (рис. 3а–в), когда теряется структурность лёгочной ткани, нарушения кровообращения легких были значительные ( $r = 0,89$ ). При компьютерной обработке изображения скитиграмм (рис. 3г) выявляется значимое снижение микроциркуляции в легких. Локальные нарушения перфузии могли захватывать сегменты и доли легких и располагаться во всех отделах. В 15 % случаев было выявлено одностороннее поражение легких, причем изменения легочной паренхимы были выявлены в верхних и средних отделах легкого. Изменения в легких при выполнении лечебных мероприятий практически не изменялись (рис. 2д–е.)

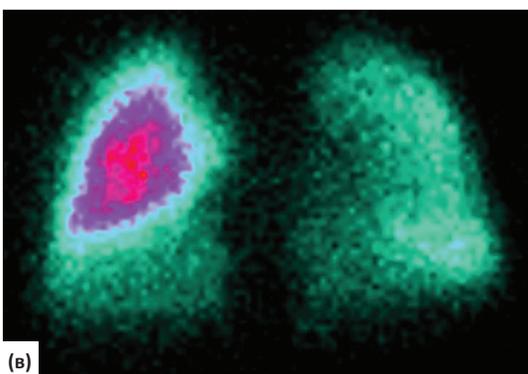
Для ОИП характерно присоединение сосудистой патологии и воспаления специфической и неспецифической природы, что усугубляет течение основного заболевания и может быть фатальным для больного. Основные отличительные КТ-признаки присоединения сосудистой патологии: мозаичность легочного рисунка ( $p < 0,003$ ); субплевральные участки инфильтрации легочной ткани неоднородной структуры (с утолщением ацинарных стенок – проявления геморрагического пропитывания) ( $p < 0,005$ ), соответству-



(а)



(б)



(в)

| в процентах от нормы по ячейкам |      |      |      |      |              |      |      |      |      |  |
|---------------------------------|------|------|------|------|--------------|------|------|------|------|--|
| Правое легкое                   |      |      |      |      | Левое легкое |      |      |      |      |  |
| 1,08                            | 1,31 | 1,21 | 0,92 | 0,69 | 0,78         | 0,71 | 0,8  | 0,77 | 1,04 |  |
| 1,16                            | 1,14 | 1,12 | 0,82 | 0,59 | 0,65         | 0,46 | 0,55 | 0,7  | 0,74 |  |
| 1,12                            | 0,99 | 0,97 | 0,73 | 0,67 | 0,49         | 0,3  | 0,38 | 0,61 | 0,52 |  |
| 1,03                            | 1,04 | 0,94 | 0,75 | 0,88 | 0,44         | 0,22 | 0,25 | 0,47 | 0,51 |  |
| 0,97                            | 0,99 | 0,85 | 0,71 | 0,82 | 0,45         | 0,21 | 0,21 | 0,34 | 0,43 |  |
| 0,91                            | 0,81 | 0,68 | 0,59 | 0,57 | 0,61         | 0,29 | 0,21 | 0,27 | 0,38 |  |
| 0,88                            | 0,59 | 0,39 | 0,34 | 0,51 | 0,69         | 0,43 | 0,28 | 0,26 | 0,39 |  |
| 0,62                            | 0,31 | 0,22 | 0,23 | 0,6  | 0,81         | 0,59 | 0,49 | 0,33 | 0,47 |  |
| 0,53                            | 0,31 | 0,26 | 0,29 | 0,66 | 0,92         | 0,56 | 0,57 | 0,5  | 0,51 |  |
| 0,71                            | 0,65 | 0,55 | 0,54 | 0,86 | 1,19         | 0,92 | 1    | 0,83 | 0,79 |  |

(г)

Рис. 3. Наблюдение больной С., 1956 г.р., Диагноз – ОИП. (а) – на обзорной рентгенограмме легких в передней проекции в средних и нижних отделах легких отмечается усиление и деформация легочного рисунка, выражающаяся в появлении мелкосетчатых и петлистых структур с постепенным развитием крупноячеистого пневмофиброза (картина «сотового легкого»). Объем нижних долей легких уменьшен, что сопровождается подъемом диафрагмы. Корни легких расширяются за счет легочных артерий; (б) – ретикулярные уплотнения в виде утолщения междолевых и внутридолевых перегородок, локализующиеся главным образом субплеврально, в периферических и нижних отделах легких; изменения по типу «сотового легкого» – множественные тонкостенные кисты на фоне ретикулярных изменений; (в) – на скитиграмме легких в передней проекции определяется значительное диффузное снижение перфузии в левом легком и локальное снижение кровотока в проекции нижней доли правого легкого; (г) – обработка изображения перфузионной скитиграфии по разработанной программе для ЭВМ LungScintAnalyser. Количественное определение накопления радиофармпрепарата в отличии от нормы

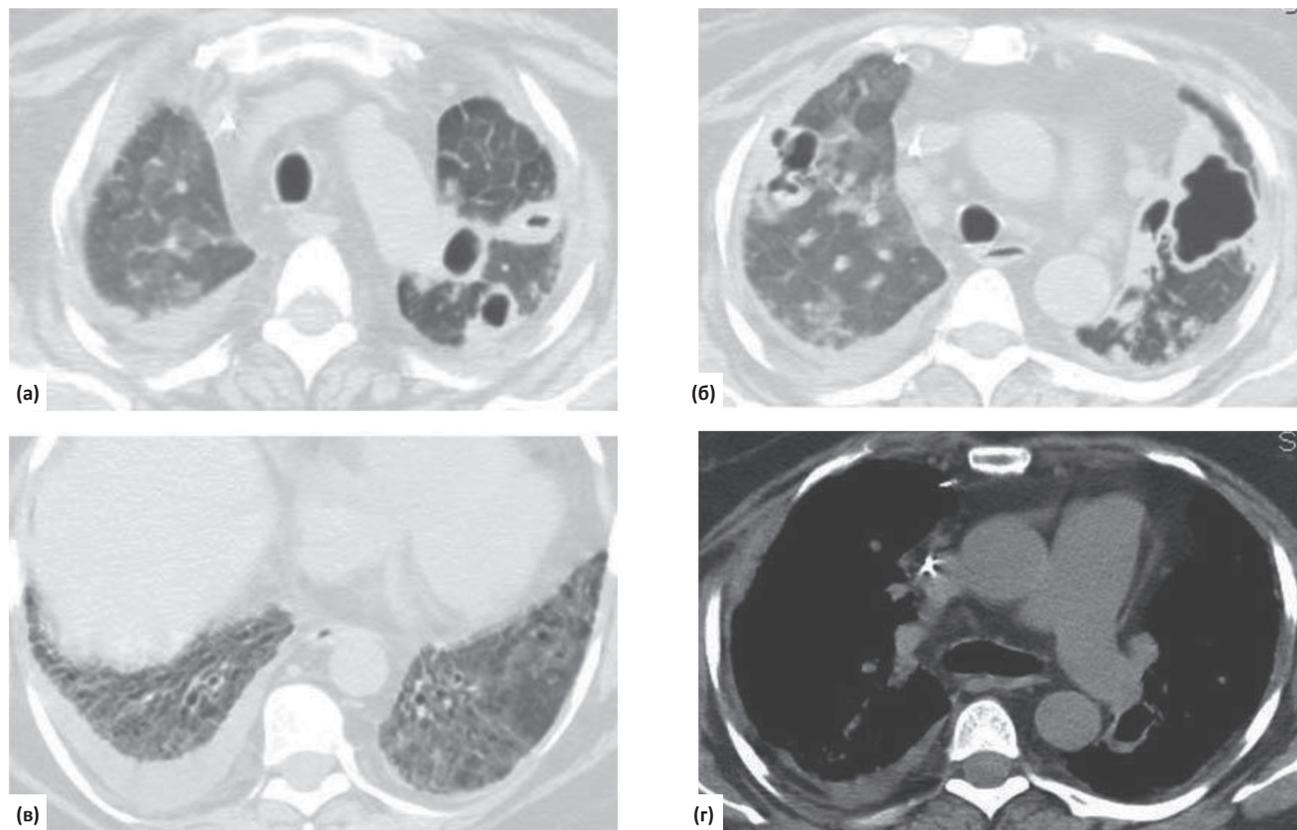


Рис. 4. Больная О., 52 г. Гистологически верифицированная ОИП, присоединение кавернозного туберкулеза, ТЭЛА и отека легких. (а), (б) – на КТ-томограммах в легочном электронном окне в верхних отделах легких с обеих сторон инфильтраты с полостями распада (кавернозный туберкулез); (в) – в нижних отделах легких с обеих сторон сотовое легкое – проявления ОИП; (г) – на КТ-изображении в мягкотканом электронном окне в правой плевральной полости жидкость, ствол легочной артерии, ее ветви и правые полости сердца расширены – легочная гипертензия в результате ТЭЛА

ющие сегментарному строению легких (без симптома «воздушной бронхографии»), не накапливающие контрастное вещество при проведении болюсного контрастирования; дефекты заполнения легочной артерии контрастным веществом при проведении КТ-ангиографии ( $p < 0,05$ ); треугольной формы субплеврально расположенные участки нарушения перфузии на ОФЭКТ ( $p < 0,05$ ) (при совмещении ОФЭКТ/КТ, локализующиеся в области инфаркта легкого ( $r = 0,67$ ), либо в зоне отсутствия изменений на КТ ( $r = 0,54$ )); признаки ЛГ ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Особенно сложной диагностика становилась при наличии разнообразной коморбидной патологии – при сочетании интерстициального заболевания легких с проявлениями специфического воспалительного процесса, сердечной недостаточности и ТЭЛА (рис. 4). Присоединение воспалительных процессов легочной ткани по данным КТ было выявлено у 6 пациентов (8,2 %) больных ОИП.

Необходимо отметить, что значительное нарушение кровообращения в легких не сопровождалось столь же выраженным повышением давления в системе малого круга кровообращения у больных ОИП ( $r = 0,51$ ). Несмотря на существенные структурные и функциональные изменения со стороны легких, повышение

среднего расчетного давления в легочной артерии носило умеренно выраженный характер, возможно, это объясняется открытием ранее не функционировавших легочных сосудов, что предотвращает значительное повышение давления в системе легочной артерии, и при этом суммарная площадь поперечного сечения легочных сосудов несильно изменяется [13].

### Выводы

1. При хронической дыхательной недостаточности у больных с интерстициальной патологией развиваются значительные нарушения кровообращения в легких, чему способствует ремоделирование сосудов и деструктивные процессы в паренхиме, а также сопутствующая сосудистая патология (тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз *in situ*), онкологические и персистирующие инфекционные воспалительные процессы.

2. Своевременная диагностика изменений, протекающих в легочной паренхиме и сосудах, позволяет своевременно назначить адекватную этиологическую терапию и существенно повлиять на прогрессирование и прогноз заболевания. У больных с ОИП в фазе интерстициального отека, а также при присоединении сосудистой патологии выполнение лечебных меропр-

ятий позволяет восстановить редуцированный кровоток, и, тем самым снизить риск развития ХДН.

3. При наличии необратимых морфологических изменений в паренхиме легких лечебные мероприятия не влияют на состояние микроциркуляции в малом круге кровообращения.

**Для цитирования:** Золотницкая В.П., Амосов В.И., Сперанская А.А., Тишков А.В., Ратников В.А. Нарушение кровообращения в легких и развитие хронической дыхательной недостаточности у пациентов с обычной интерстициальной пневмонией // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 51–56.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-51-56

Diagnostic Radiology

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 6. P. 51–56

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-51-56

## Of Circulatory Disorders in the Lungs with the Development of Chronic Respiratory Failure in Patients with Common Interstitial Pneumonia

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

1. I.P. Pavlov First St. Petersburg Medical State University, St. Petersburg, Russia. E-mail: vikt-amosov@yandex.ru;

2. L.G. Sokolov Clinical Hospital No. 122, St. Petersburg, Russia

V.P. Zolotnitskaia – Senior Researcher, Dr. Sci. Biol.; V.I. Amosov – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof., Member ERS;

A.A. Speranskaia – Dr. Sci. Med., Prof., Member ERS; A.V. Tishkov – Head of Dep., Assoc. Prof., PhD Phys.-Math.;

V.A. Ratnikov – Vice-President, Med. Dep., Dr. Sci. Med., Prof., Member ERS

### Abstract

**Purpose:** To determine the features of circulatory disorders in the lungs in patients with ordinary interstitial pneumonia (OIP) at different stages of the pathological process and with the development of comorbid conditions.

**Material and methods:** The analysis of the results of radiation research methods: computer tomography, computed angiography and single photon emission computed tomography in 64 patients with common interstitial pneumonia. The selection criteria were the presence of respiratory failure and pulmonary hypertension.

**Results:** The combination of interstitial and alveolar changes, their distribution in the lower parts of both lungs with subpleural localization are mainly pathognomonic for IPI. In 85 % of patients with OIP and the formation of a “cellular lung”, local perfusion disorders of various forms, of small size, subsegmental level, located symmetrically in the diaphragm regions were determined. The main distinctive CT signs of adherence to vascular pathology: pulmonary pattern mosaic; subpleural infiltration sites of the lung tissue of heterogeneous structure; defects in filling the pulmonary artery with a contrast agent during CT angiography; triangular subpleurally located areas of perfusion disturbance on SPECT (when SPECT/CT is combined), localized in the area of lung infarction, or in the zone of no changes on CT.

**Conclusion:** The development of pulmonary hypertension and chronic respiratory failure in OIP is determined by several factors that have an active or passive effect on pulmonary hemodynamics. Worsening of the patient’s condition and an increase in the degree of respiratory failure and pulmonary hypertension, contributes to complication of the pulmonary vascular system – pulmonary thromboembolism and (or) thrombosis *in situ*, as well as persistent infectious inflammatory processes. In the presence of irreversible morphological changes in the lung parenchyma therapeutic measures do not affect the state of microcirculation in the lungs.

**Key words:** *interstitial pneumonia, pulmonary hypertension, circulatory disorders, respiratory distress, single photon emission computed tomography, X-ray computer tomography*

Article received: 23.10.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

### REFERENCES

- Amosov VI, Speranskaya AA. Radiation diagnosis of interstitial lung diseases. St. Petersburg: ELBI SPb. 2015: 176 p. (In Russian).
- Interstitial and orthopedic lung diseases. Library specialist doctor. By ed. M. Milkovich. Moscow, Geotar. 2016; 560 p.
- Leonova EI. Endothelial dysfunction in interstitial lung diseases. Practical Pulmonology. 2017;(3):66-72. (In Russian).
- Makinodan K, Itoh T, Tomoda K. Acute pulmonary thromboembolism associated with interstitial pneumonia. Intern Med. 2008;47:647-50.
- Pfutzner J, Pfutzner L. The theoretical basis for using apnoeic oxygenation via the non-ventilated lung during one-lung ventilation to delay the onset of arterial hypoxaemia. Anaesth Intensive Care. 2005;33(6):794-800.
- McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. Rheumatology. 2009;48:25-31.
- Tsareva N, Avdeev S, Naumenko Zh, Neklyudova G. Pulmonary hypertension. Moscow: Geotar-Media; 2015; 416 p. (In Russian).
- Carbone RG, Montanaro F, Bottino G. Interstitial lung disease: introduction. In: Baughman RP, Carbone RG, Bottino G, eds. Pulmonary arterial hypertension and interstitial lung diseases: a clinical guide. New York: Humana Press; 2009: 3-12.
- Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: clinical manifestations, pathophysiology, evaluation, and management. Treat Respir Med. 2004;3:339-52.
- Patschersky FN. Pulmonary arterial hypertension: clinical picture, diagnosis, treatment. Irkutsk: ISMU; 2015; 94 p. (In Russian).
- Zakynthinos E, Daniil Z, Papanikolaou G, Makris D. Curr Drug Targets. Pulmonary Hypertension in COPD: Pathophysiology and Therapeutic Targets 2011; Jan 3. [Epub ahead of print] PMID: 21194405
- Hasegava B. SPECT and SPECT/CT. 92nd Scientific Assembly and Annual Meeting Radiologic Society of North America. 2006: 171 p.
- Levite EM, Uglonsky AN. The role of bypass in the lungs in the development of respiratory failure. Vestnik KRSU. 2014;14(5):75-8. (In Russian).

**For citation:** Zolotnitskaia VP, Amosov VI, Speranskaia AA, Tishkov AV, Ratnikov VA. Of Circulatory Disorders in the Lungs with the Development of Chronic Respiratory Failure in Patients with Common Interstitial Pneumonia. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(6):51-6. (Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-51-56

**В.А. Лисин****О ВЫБОРЕ СООТНОШЕНИЯ ДОЗ НЕЙТРОНОВ И ФОТОНОВ ПРИ НЕЙТРОННО-ФОТОННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

В.А. Лисин – д.т.н., проф.

**Реферат**

**Цель:** Разработать методику предупреждения лучевых осложнений при нейтронно-фотонной терапии в области полей облучения на основе выбора соотношения доз нейтронов и фотонов в опухоли.

**Материал и методы:** Для решения задачи использованы линейно-квадратичная модель (ЛКМ) и законы распределения дозы нейтронов и гамма-излучения в тканеквивалентной среде. Решение задачи рассмотрено для случаев, создающих наибольший риск лучевых осложнений – при облучении опухоли с одного поля и с двух встречных направлений. Число сеансов фотонной терапии, дополняющих нейтронную терапию с целью обеспечения радикальной дозы в опухоли, определено с применением понятия ОБЭ излучений. При расчете условного суммарного эффекта (СЭ) и фактора ВДФ, характеризующих степень поражения облучаемой ткани, учтено влияние площади поля облучения и подкожного жирового слоя на значения этих факторов.

**Результаты:** Разработаны способы выбора соотношений вкладов дозы нейтронов и фотонов в суммарную дозу в опухоли, при которых обеспечивается предельно допустимая степень радиационного поражения кожи. Установлено, что при облучении опухоли с двух встречных направлений зависимости факторов ВДФ и СЭ и различия значений допустимого числа сеансов ФТ от глубины залегания опухоли выражены в меньшей степени, чем при облучении с одного поля. Это объясняется тем, что с ростом глубины увеличение дозы на поле входа пучка компенсируется уменьшением вклада дозы, формируемой при облучении с противоположного поля.

**Выводы:** Для нейтронно-фотонной терапии с применением ЛКМ предложены методические подходы, обеспечивающие приемлемый уровень лучевых реакций кожи при любом соотношении нейтронно-фотонных доз в опухоли. Применение предложенных методик для планирования нейтронно-фотонной терапии позволит минимизировать риск возникновения лучевых осложнений в области полей облучения.

**Ключевые слова:** нейтронно-фотонная терапия, фактор ВДФ, линейно-квадратичная модель, ранние лучевые реакции

Поступила: 17.01.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

**Введение**

Нейтронную терапию (НТ) в онкологии рассматривают в качестве способа повышения эффективности лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, резистентными к фотонному излучению [1, 2] и ее часто сочетают с фотонной терапией (ФТ) [3, 4]. При исследовании эффективности нейтронно-фотонной терапии (НФТ) изменяют соотношение суммарных доз нейтронов и фотонов в опухоли с целью определения оптимального вклада дозы нейтронов, соответствующего наибольшей степени поражения злокачественных клеток. При этом необходимо соблюсти такой баланс между дозами нейтронов и фотонов в опухоли, который обеспечит приемлемый риск частоты и выраженности лучевых реакций (ЛР) кожи.

На важность этой проблемы указывают работы, посвященные анализу ЛР при НФТ. Например, в [3] при наблюдении лучевых повреждений кожи у пациентов после НФТ отмечено, что «лучевая язва возникла при вкладе до 59 % быстрых нейтронов в курсовую дозу». Из приведенной цитаты следует, что авторы [3] выраженность ЛР на коже связывают с количественным соотношением между вкладами доз нейтронов и фотонов в суммарную дозу в мишени, но не анализируют, каким образом указанное соотношение доз в очаге влияет на соотношение суммарных доз на коже, где и возникло осложнение. Между тем очевидно, что при проведении НФТ необходимо стремиться к тому, чтобы избежать серьезных лучевых осложнений на коже при любом соотношении доз нейтронов и фотонов в очаге-мишени. Решение подобной задачи

невозможно без анализа взаимосвязи между нейтронно-фотонными дозами в опухоли и в каждом слое в области полей облучения. Сложность установления такой взаимосвязи заключена в том, что нейтроны и фотоны характеризуются различной относительной биологической эффективностью (ОБЭ) и отличаются закономерностями распределения дозы в облучаемых тканеквивалентных средах. Однако без учета указанных особенностей, влияющих на характер функциональной связи между нейтронно-фотонными дозами в очаге-мишени и каждом слое, невозможно прогнозировать и предупреждать развитие кожных лучевых осложнений.

**Цель исследований:** разработать методику предупреждения лучевых осложнений при НФТ в области полей облучения на основе соотношения нейтронно-фотонных доз в опухоли.

**Методические основы НФТ**

Нейтронная терапия может быть проведена на реакторе, нейтронном генераторе и на ускорителях заряженных частиц. Терапевтические нейтронные пучки перечисленных источников существенно отличаются по энергии и своему биологическому действию, поэтому к проведению НТ на каждом из них необходим специфический подход. В данной работе рассмотрен вариант, когда нейтроны со сплошным энергетическим спектром и средней энергией 6,3 МэВ получены на циклотроне У-120 [5].

НФТ на У-120 применяют преимущественно при раке молочной железы [2–4, 6] и опухолях голо-

вы и шеи [7, 8], формируя поля облучения площадью 36–100 см<sup>2</sup>. На первом этапе проводят НТ с числом сеансов 3–5 при разовых дозах в опухоли 1,2–2,4 Гр, которую дополняют ФТ в стандартном режиме фракционирования (разовая доза в мишени 2 Гр, 5 сеансов в неделю) до суммарной нейтронно-фотонной дозы (СД) в мишени, эквивалентной 60 Гр стандартного режима фракционирования фотонной терапии.

При НТ и НФТ уделяют значительное внимание лечению возникающих лучевых осложнений, однако, в соответствии с принципом «не навреди», предпосылки для предупреждения осложнений при любом виде ЛТ необходимо создавать еще на этапе дозиметрического планирования процедуры. Для этой цели применяют концепцию Элписа и линейно-квадратичную модель (ЛКМ) [9, 10], однако в фотонной терапии в настоящее время отдают предпочтение последней [11]. Возможности применения ЛКМ в НТ были ограничены недостатком соответствующей радиобиологической информации, поэтому НТ при своем становлении была ориентирована на применение модели время–доза–фракционирование (ВДФ) [12]. Вместе с тем, к настоящему времени рассмотрены некоторые подходы к планированию НТ и на основе ЛКМ [5, 13]. В данной работе ЛКМ впервые применена в качестве инструмента, обеспечивающего предупреждение лучевых осложнений при НФТ. Вместе с тем, для проверки достоверности полученных результатов проведено их сравнение с данными, найденными на основе модели ВДФ.

Для исключения осложнений, аналогичных описанному в [3], при режиме облучения с суммарной дозой, соответствующей 60 Гр стандартной фотонной терапии, необходимо контролировать критерии степени поражения кожи в области полей облучения. Рассмотрим зависимость этих критериев, выраженных в показателях ВДФ и ЛКМ, от глубины залегания облучаемой опухоли. Облучение опухоли в НФТ возможно с одного поля, а также с двух встречных или пересекающихся направлений. Очевидно, что повышенный риск развития лучевых осложнений на коже будет соответствовать облучению опухоли с одного поля, а также при облучении с двух встречных направлений, особенно, в случае наложения полей нейтронов и фотонов. Эти два варианта и взяты в качестве основных при разработке способа предупреждения лучевых реакций кожи при НФТ.

**Показатели ВДФ и ЛКМ при облучении с одного поля**

На первом этапе рассмотрен вариант однополюсного облучения, которое часто проводят при раке щитовидной и слюнной желез.

Формула для фактора ВДФ в НТ на циклотроне У-120 при равномерном режиме фракционирования дозы была получена в [12]:

$$ВДФ_n = 6,9Nd_n^{1,18}h_n^{-0,13}, \tag{1}$$

где  $N$  – число сеансов нейтронной терапии;  $d_n$  – разовая доза нейтронов в облучаемой ткани, Гр;  $h_n$  – временной интервал между сеансами НТ, сут.

По техническим причинам НТ на циклотроне выполняют два раза в неделю с возможностью изменения разовых доз в опухоли. Это обстоятельство приводит к неравномерному режиму фракционирования, для которого выражение (1) можно записать следующим образом:

$$ВДФ_n = 6,9\sum_n^N d_{n,n}^{1,18}h_{n,n}^{-0,13}, \tag{2}$$

где  $n$  – порядковый номер текущего сеанса НТ.

Формула для фактора ВДФ в ФТ при равномерном режиме фракционирования в случае, когда дозу измеряют в греях, имеет вид [5]:

$$ВДФ_\gamma = 1,2Id_\gamma^{1,538}h_\gamma^{-0,17}, \tag{3}$$

где  $I$  – число сеансов ФТ;  $d_\gamma$  – разовая доза фотонов в Гр;  $h_\gamma$  – временной интервал между сеансами ФТ, сут.

ФТ может быть проведена непосредственно после НТ или через некоторый временной интервал. С учетом универсальности фактора ВДФ по отношению к нейтронной и фотонной терапии, проявляющейся в том, что равные его значения при обоих видах терапии обеспечивают одинаковую степень поражения облучаемой ткани, с целью оценки фактора  $ВДФ_k(x_o)$  для кожи при НФТ в общем случае предложена формула:

$$ВДФ_k(x_o) = 6,9[d_{n,k}(x_o)]^{1,18}[(N-1)h_n^{-0,13} + \Delta t^{-0,13}] + 1,2I[d_{\gamma,k}(x_o)]^{1,538}h_\gamma^{-0,169}, \tag{4}$$

где  $d_{n,k}(x_o)$  и  $d_{\gamma,k}(x_o)$  – значения однократных поглощенных доз в коже в области полей облучения для нейтронов и фотонов соответственно как функции глубины залегания опухоли  $x_o$ ;  $\Delta t$  – временной интервал между НТ и ФТ, сут.

Временные интервалы  $h_n, h_\gamma, \Delta t$  равны или больше единицы. Это ограничение полностью соответствует условиям, в которых проводят НТ на циклотроне У-120. Отметим также, что формулы (1–4) соответствуют случаю, когда облучение проводят полем стандартной площади  $S = 100 \text{ см}^2$ .

Аналогом фактора ВДФ в ЛКМ служит так называемый условный суммарный эффект (СЭ), который в НТ при нормировке на 100 может быть оценен по формуле из [5]:

$$СЭ_n = 0,14Nd_n(44,8 + d_n). \tag{5}$$

Величина условного СЭ для фотонной терапии после нормировки на 100, может быть определена выражением:

$$СЭ_\gamma = 0,14Id_\gamma(10 + d_\gamma). \tag{6}$$

Зависимость СЭ для кожи от глубины залегания опухоли при НФТ выразим уравнением:

$$СЭ_k(x_o) = 0,14\{Nd_{n,k}(x_o)[(44,8 + d_{n,k}(x_o))] + I[d_{\gamma,k}(x_o)][(10 + d_{\gamma,k}(x_o))]\}. \tag{7}$$

Обозначения величин, входящих в (7), те же, что и в (4).

Как известно [11], ЛКМ не позволяет учитывать временной интервал между сеансами терапии, что и отражено в уравнении (7).

Определим по (4) и (7) факторы ВДФ и СЭ. В качестве примера из применяемых в НФТ режимов фракционирования дозы выберем следующий: разовые дозы нейтронов и фотонов в опухоли  $d_n = 1,2$  Гр,  $d_\gamma = 2$  Гр; суммарная доза в опухоли от нейтронов и фотонов соответствует 60 Гр стандартного режима фракционирования при ФТ; число сеансов НТ  $N = 5$ ;  $\Delta t = 10$  сут. При такой постановке задачи необходимо установить, с учетом перерыва  $\Delta t$ , какое число сеансов ФТ необходимо добавить к пяти сеансам нейтронной терапии, чтобы суммарная доза в мишени соответствовала 60 Гр стандартного режима фракционирования при ФТ. Для решения задачи применим модель ВДФ и понятие ОБЭ.

**Определение дополнительного числа сеансов ФТ по модели ВДФ**

Найдем связь между значением фактора ВДФ и соответствующей ему суммарной дозой стандартного режима фракционирования. Запишем выражение (3) в форме:

$$ВДФ_\gamma = 1,2 \times (I \times d_\gamma) \times d_\gamma^{0,538} \times h_\gamma^{-0,17}. \quad (8)$$

Поскольку  $I \times d_\gamma = D_\gamma$  – суммарная доза в облучаемой ткани, с учетом значений параметров  $d_\gamma$  и  $h_\gamma$  для стандартного режима фракционирования из (8) можно получить формулу:

$$D_\gamma = 0,6 \times ВДФ_\gamma. \quad (9)$$

В [12] для НТ пучком с энергией, соответствующей нашему источнику, найден режим облучения, эквивалентный стандартному курсу ФТ по воздействию на нормальную ткань, а именно: длительность курса  $T_n = 28$  сут; число сеансов  $N_n = 12$ ; однократная доза  $d_n = 1,3$  Гр. Стандартному курсу ФТ, как известно, соответствуют параметры:  $T_\gamma = 40$  сут; число сеансов  $N_\gamma = 30$ ; однократная доза  $d_\gamma = 2$  Гр. При выводе формулы для ВДФ<sub>n</sub> в [12] нами проведена нормировка курсов НТ и ФТ при условии, что оба стандартных курса обеспечивают одинаковую степень поражения нормальной ткани при равных значениях факторов ВДФ. По формулам (1) и (3) нетрудно определить, что оба приведенных выше стандартных курса НТ и ФТ обеспечивают одно и то же значение  $ВДФ_\gamma = ВДФ_n = 100$ . Существование условия нормировки позволяет приравнять правые части выражений (1) и (3) и получить соотношение:

$$D_\gamma = 0,6 \times ВДФ_n, \quad (10)$$

где ВДФ<sub>n</sub> – фактор, соответствующий произвольному режиму фракционирования дозы в НТ;  $D_\gamma$  – суммарная доза стандартного режима фракционирования в ФТ, производящая такой же радиобиологический эффект, как и произвольный режим фракциониро-

вания дозы в нейтронной терапии, характеризуемый фактором ВДФ<sub>n</sub>. Корректность соотношения (10) подтверждена практикой длительного применения НТ на циклотроне У-120.

Определив по (2) значение фактора ВДФ<sub>n</sub> к моменту начала ФТ для указанного выше режима облучения в нейтронной терапии, а затем по (10) и соответствующую ему суммарную дозу стандартного режима фракционирования, найдем, что выбранный для исследования режим НТ соответствует ~10 сеансам ФТ. Сравнение факторов ВДФ<sub>n</sub> и ВДФ<sub>γ</sub>, получаемых соответственно при расчете по (2) и (3), показывает, что они совпадают с точностью до погрешности расчетов и равны ~35 ед. Данное обстоятельство свидетельствует о справедливости предложенных соотношений (9, 10).

**Определение дополнительного числа сеансов ФТ с применением ОБЭ**

Число дополнительных сеансов ФТ, обеспечивающих доведение суммарной дозы в мишени до 60 Гр стандартного режима фракционирования в ФТ, можно определить, применив для нейтронов понятие относительной биологической эффективности (ОБЭ). Для этой величины нами на основе ЛКМ получено выражение [13]:

$$ОБЭ(d_n) = \frac{-\alpha_\gamma + [\alpha_\gamma^2 + 4\beta_\gamma d_n (\alpha_n + \beta_n d_n)]^{0,5}}{2\beta_\gamma d_n}, \quad (11)$$

где  $\alpha_\gamma, \beta_\gamma; \alpha_n, \beta_n$  – радиобиологические параметры ЛКМ для кожи соответственно в пучках фотонов и нейтронов, которые также определены в [13].

Трудность расчета ОБЭ( $d_n$ ) по (11) связана с тем, что в настоящее время неизвестны радиобиологические параметры  $\alpha_n$  и  $\beta_n$  для клеток различных опухолей, поэтому в расчетах нами принята во внимание известная концепция F. Ellis, которая остается значимой и на сегодняшний день [10]. Согласно концепции F. Ellis, толерантность нормальной ткани любого органа сводится к толерантности соединительной ткани, и за критерий толерантности приближенно может быть принята радиационная выносливость кожи.

С учетом (11), число сеансов ФТ, соответствующее N сеансам нейтронной терапии, при разовой дозе в мишени  $d_n$ , может быть определено по формуле:

$$I = 0,5 \times \{ [N \times ОБЭ(d_n)] \times d_n \}. \quad (12)$$

Расчет по (12), как и расчет с привлечением формул (9) и (10), показывает, что проводимая в [3] НТ как составная часть НФТ по степени воздействия на кожу соответствует ~10 сеансам фотонной терапии. Из проведенных оценок следует, что для достижения суммарной дозы в мишени, соответствующей 60 Гр стандартного фракционирования ФТ, режим НТ, применяемый в [3], необходимо дополнить ~ 20 сеансами фотонной терапии.

Для нахождения конкретных зависимостей по (4) и (7) необходимо знать распределения  $d_n$  и  $d_\gamma$  по глубине  $x$  облучаемой ткани. Функция  $d_n(x)$  нами найдена путем аппроксимации экспериментальных данных и приведена в [5], а соответствующая зависимость  $d_\gamma(x)$

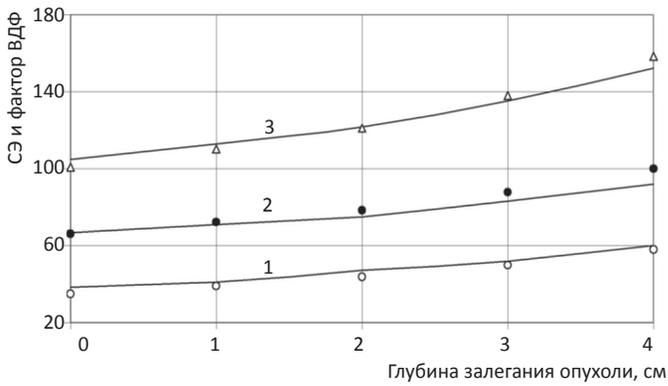


Рис. 1. Здесь и далее пояснения к рисункам см. в тексте

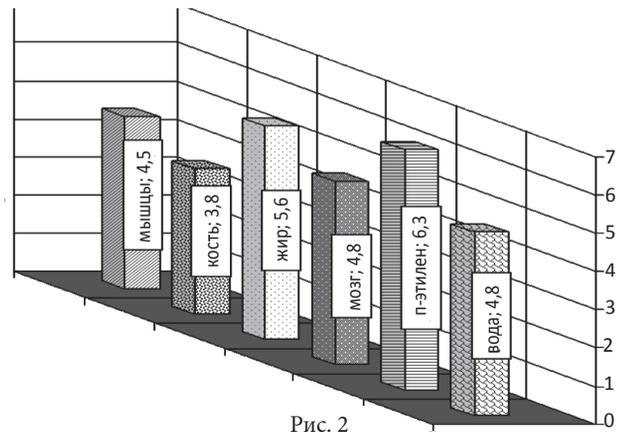


Рис. 2

получена в расчетах с помощью стандартной системы дозиметрического планирования XiO.

На рис. 1 показаны зависимости факторов ВДФ и СЭ для кожи в области поля облучения при НТ «1» и ФТ «2» от глубины залегания опухоли, рассчитанные по (4) и (7) соответственно. Графики «3» соответствуют результирующим зависимостям. Наблюдается удовлетворительное совпадение показателей ВДФ и СЭ, указывающее на преэместивность линейно-квадратичной модели по отношению к модели ВДФ и адекватность описывающих зависимости уравнений (4) и (7).

Известно, что для площади поля облучения  $S = 100 \text{ см}^2$  предельно-допустимое значение фактора ВДФ для кожи равно 100 ед. По графику «3» видно, что такое значение, обеспечивающее, по статистике, приемлемый уровень лучевых реакций при рассматриваемом режиме фракционирования, имеет место только для поверхностно расположенных опухолей. Однако выраженность лучевых реакций зависит от площади полей облучения  $S$ . Например, в рекомендациях [14] связь между предельно-допустимым значением ВДФ для кожи и площадью поля облучения характеризуют соотношением:

$$ВДФ_{к, пред} = 400 \times S^{-0,3}, \quad (13)$$

Поскольку в НФТ формируют поля площадью от 36 до 100 см<sup>2</sup>, то, как показывают оценки по (13), применение поля минимального размера позволяет проводить облучение опухолей в режиме, указанном в [3] до глубин  $x \approx 3 \text{ см}$  с приемлемым риском.

**Влияние подкожного жирового слоя на показатели ВДФ и СЭ**

При НФТ необходимо учесть особенности взаимодействия нейтронов с кожным слоем в области полей облучения в случае, если он содержит значительное количество жировой клетчатки. Известно, что на распределение поглощенной дозы в ткани существенное влияние может оказать ее неоднородность [15]. Если для редкоионизирующего  $\gamma$ -излучения неоднородностью, как правило, служит изменяющаяся плотность облучаемых тканей, то поглощенная доза нейтронов существенно зависит и от их атомного состава. В качестве характеристики взаимодействия ней-

тронов с материалами и тканями различного атомного состава применяют удельную керму. Нами рассчитаны значения удельной кермы для некоторых тканей и материалов с учетом энергетического спектра нейтронов циклотрона У-120. В расчетах использованы данные по удельной керме для единичного флюенса нейтронов, которые табулированы в [16]. Результаты представлены на гистограмме рис. 2, где значения удельной кермы в фГр·м<sup>2</sup> отложены по оси ординат. Видно, что удельная керма нейтронов для жировой ткани в ~ 1,24 раза превосходит аналогичное значение для мышечной ткани. Известно, что в таких анатомических зонах как подчелюстная область, молочная железа, кожный слой может содержать значительное количество жира. При калибровке нейтронного пучка циклотрона изначально определяют мощность поглощенной дозы, создаваемой в мышечной ткани. В условиях равновесия вторичных заряженных частиц поглощенная доза равна керме. Следовательно, при дозиметрическом планировании НФТ в условиях, когда кожный слой содержит большое количество жира, необходимо вводить поправку, учитывающую различие в значениях кермы, а, следовательно, и поглощенной дозы, для мышечной и жировой ткани.

На рис. 3 приведены зависимости ВДФ и СЭ от глубины залегания опухоли с учетом поправки на жировой слой. Графики «1» и «2» отражают вклад нейтронов и фотонов в показатели ВДФ и СЭ, а график «3» соответствует их суммарным значениям. Из сравнения графиков рис. 1 и рис. 3 видно, что при наличии жирового слоя факторы ВДФ и СЭ для нейтронов увеличиваются на ~ 25 %, однако их суммарные значения при этом возрастают только на ~ 10 %. Это объясняется тем, что вклад фотонов в суммарную дозу при рассматриваемом режиме фракционирования преобладает над вкладом нейтронов и не изменяется при наличии жирового слоя. Вместе с тем, повышение суммарных значений ВДФ и СЭ даже на ~ 10 % ведет к тому, что рассматриваемый режим фракционирования не может быть полностью реализован при  $S = 100 \text{ см}^2$  даже для поверхностных опухолей, а применение поля площадью  $S = 36 \text{ см}^2$  позволяет подвести запланированную дозу только для новообразований, расположенных до глубин ~ 2 см.

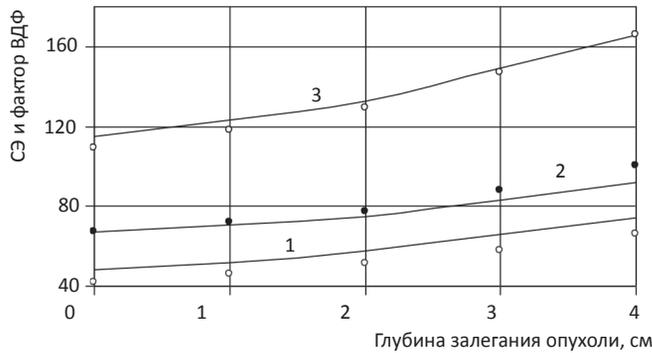


Рис. 3.

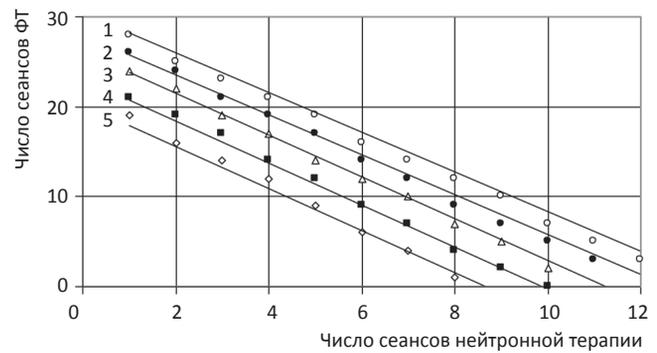


Рис. 4.

**Взаимосвязь между числом сеансов НТ и ФТ при облучении с одного поля**

Из проведенного анализа следует, что для минимизации риска лучевых осложнений следует стремиться к тому, чтобы значения величин СЭ и ВДФ для кожи при любом соотношении вкладов дозы нейтронов и фотонов в суммарную дозу в мишени не превышали некоторой предельной величины, допустимой для данной площади поля облучения. К настоящему времени конкретные способы выполнения указанного условия не рассмотрены, поэтому далее предложены уравнения, устанавливающие связь между числом сеансов НТ и ФТ, применение которых обеспечивает достижение предельных значений ВДФ и СЭ в каждом слое при известных остальных параметрах обоих курсов.

Если в основе планирования НФТ лежит модель ВДФ, то из выражения (4) при известном числе сеансов НТ для допустимого числа сеансов ФТ в общем виде можно получить следующее выражение:

$$I = 0,83 \{ VDF_{пред} - 6,8 [d_{н,к}(x_0)]^{1,8} [(N-1)h_n^{-0,13} + \Delta t^{-0,13}] \} [d_{\gamma,к}(x_0)]^{-1,538} h_\gamma^{0,17}. \quad (14)$$

Величина I, полученная на основе ЛКМ из выражения (7), будет иметь вид:

$$I = \frac{720 - N [d_{н,к}(x_0)] [(44,8 + d_{н,к}(x_0))]}{[d_{\gamma,к}(x_0)] [(10 + d_{\gamma,к}(x_0))]} \quad (15)$$

Результаты расчета по (14) и (15) для площади поля облучения S = 100 см<sup>2</sup>, при которой СЭ<sub>к,пред</sub> = ВДФ<sub>к,пред</sub> = 100 ед., приведены на рис. 4. Графики отражают взаимосвязь величин I и N при различной глубине залегания опухоли (1 - x<sub>0</sub> = 0 см; 2 - x<sub>0</sub> = 1 см; 3 - x<sub>0</sub> = 2 см; 4 - x<sub>0</sub> = 3 см; 5 - x<sub>0</sub> = 4 см). Видно, что соотношение между I и N существенно различаются для различных глубин, а именно: с ростом глубины допустимое число сеансов ФТ при одном и том же числе сеансов НТ существенно сокращается. В то же время значения I, рассчитанные по ВДФ и ЛКМ, отличаются не более, чем на 5÷6 %, что так же, как и графики на рис. 1 и рис. 3, свидетельствует о преемственности применяемых моделей и корректности найденных математических зависимостей. По уравнениям (14) и (15) можно определять допустимое число I при любом выбранном числе N в зависимости от глубины залегания опухоли, исключающее появление серьезных лучевых

поражений кожи. Расчеты, иллюстрированные графиками на рис. 4, выполнены при отсутствии жирового слоя, наличие которого при необходимости можно учесть.

**Взаимосвязь между числом сеансов НТ и ФТ при облучении с двух полей**

При раке молочной железы (РМЖ) часто применяют облучение опухоли с двух встречных направлений. В этом случае режим фракционирования организован следующим образом. Разовую дозу нейтронов в мишени за один сеанс обеспечивают с двух направлений поровну с каждого. Режим облучения дополнительной ФТ организуют так, что разовую дозу в 2 Гр в каждом сеансе подводят с одного поля, чередуя поля от сеанса к сеансу. Для описанного режима фракционирования выражение (4), определяющее значение фактора ВДФ для кожи, будет иметь следующий вид:

$$VDF_k(x_0) = 6,9 [d_{н,вх}(x_0) + d_{н,вых}(x_0)]^{1,8} [(N-1)h_n^{-0,13} + \Delta t^{-0,13}] + 0,6 I [(d_{\gamma,вх}(x_0))^{1,538} + (d_{\gamma,вых}(x_0))^{1,538}] h_\gamma^{-0,169} \quad (16)$$

Выражение (7) при НФТ для случая облучения опухоли с противоположных направлений при изменяющихся значениях разовых доз фотонов в коже в общем виде примет следующую форму:

$$CЭ_k(x_0) = 0,14 \{ N [d_{н,вх}(x_0) + d_{н,вых}(x_0)] [44,8 + [d_{н,вх}(x_0) + d_{н,вых}(x_0)] + \sum_i d_{\gamma,i}(x_0) (10 + d_{\gamma,i})] \}. \quad (17)$$

В (16) и (17) d<sub>н,вх</sub>, d<sub>н,вых</sub>; d<sub>γ,вх</sub>, d<sub>γ,вых</sub> - дозы нейтронов и фотонов на входе и выходе пучков излучения соответственно.

При облучении опухоли с двух встречных направлений возможные варианты могут отличаться соотношением расстояний от точки входа пучков до центра опухоли. Геометрия облучения может быть симметричной, когда эти расстояния равны, и несимметричной, если эти расстояния различны. По выражениям (16) и (17) возможна оценка фактора ВДФ и СЭ в обоих случаях, нами же для примера рассмотрен вариант, соответствующий симметричной картине.

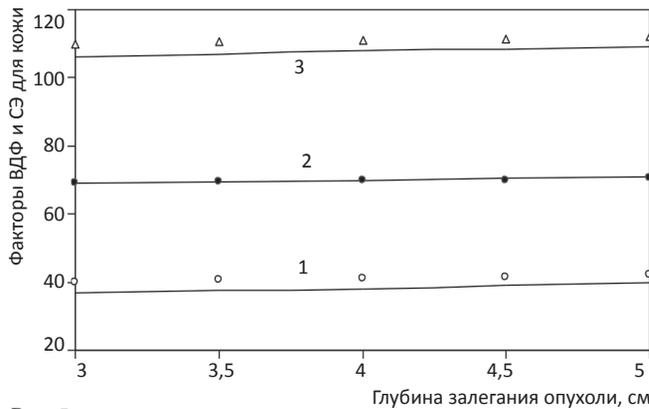


Рис. 5.

Расчеты проведены для наиболее характерных случаев облучения опухолей РМЖ с двух противоположных направлений; при этом расстояние между точками входа терапевтических пучков приняты равными от 6 до 10 см без учета и с учетом влияния жирового слоя кожи на значение формируемых доз. В расчетах, как и при облучении с одного поля, принято  $N = 5$  и  $I = 20$  сеансов.

На рис. 5 и 6 объединены данные по ВДФ и СЭ при отсутствии и наличии жирового слоя. Видно, что полученные зависимости удовлетворительно совпадают между собой. Сравнение зависимостей, приведенных на рис. 5 и рис. 1, показывает, что, например, при расположении опухоли на глубине 3 см ее облучение с противоположных направлений при площади поля 100 см<sup>2</sup> уменьшает факторы ВДФ и СЭ для кожи в ~1,3, а при глубине 5 см – в ~1,6 раза. Если у пациента отсутствует в облучаемой анатомической зоне жировой слой, то в этом случае появляется возможность использования полей облучения площадью  $S \leq 75$  см<sup>2</sup> при глубинах расположения опухолей до ~5 см с приемлемой частотой и выраженностью лучевых реакций.

Если жировой слой присутствует, то приемлемые площади поля облучения уменьшаются до  $S \leq 55$  см<sup>2</sup>.

Из сравнения графиков на рис. 5, 6 с графиками на рис. 1, 3 также следует, что при облучении опухоли с двух встречных направлений зависимости факторов ВДФ и СЭ от глубины выражены в меньшей степени, чем при облучении с одного поля. Это объясняется тем, что с ростом глубины увеличение дозы на входе пучка компенсируется уменьшением вклада дозы, формируемой при облучении с противоположного направления.

Для случая облучения опухоли с двух направлений найдем взаимосвязь между числом сеансов НТ и ФТ, обеспечивающую предельно допустимые значения факторов ВДФ и СЭ для кожи на входе пучков излучения в тело пациента. При использовании в качестве критерия степени поражения кожи фактора ВДФ допустимое число сеансов ФТ при выбранном числе сеансов НТ, исходя из выражения (16), может быть определено уравнением:

$$I = \frac{1,7\{VDF_{пред} - 6,8[d_{n,ex}(x_o) + d_{n,вых}(x_o)]^{1,18}[(N-1)h_n^{-0,13} + \Delta t^{-0,13}]\}H_\gamma^{0,169}}{d_{\gamma,ex}^{1,538}(x_o) + d_{\gamma,вых}^{1,538}(x_o)} \quad (18)$$

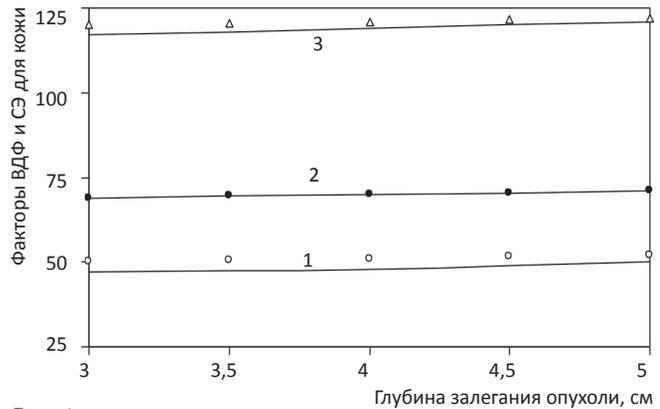


Рис. 6.

Соответствующее уравнение в случае планирования НФТ по ЛКМ на основании выражения (17) будет иметь вид:

$$I = \frac{2\{CЭ_{пред} - 0,14N[d_{n,ex}(x_o) + d_{n,вых}(x_o)][44,8 + d_{n,ex}(x_o) + d_{n,вых}(x_o)]\}}{d_{\gamma,ex}(x_o)[(10 + d_{\gamma,ex}(x_o)) + d_{\gamma,вых}(x_o)][(10 + d_{\gamma,вых}(x_o))]} \quad (19)$$

На рис. 7 показаны зависимости  $I = f(N)$ , рассчитанные по (18) и (19) при условии, что факторы ВДФ и СЭ на коже не превышают предельно допустимых значений, равных 100 ед. Из сравнения графиков рис. 7 с графиками рис. 4, следует, что при облучении опухоли с двух встречных направлений различие значений допустимого числа сеансов ФТ в зависимости от глубины залегания опухоли существенно меньше, чем в случае облучения с одного поля. Поэтому картина представлена линией тренда для случая, когда опухоль расположена на глубине  $x_o = 4$  см, а остальные зависимости обозначены точками. Уменьшение зависимости  $I$  от  $N$  обусловлено отмеченной выше причиной: с ростом глубины увеличение дозы на входе пучка компенсируется уменьшением вклада дозы, формируемой при облучении с противоположного направления. Результаты расчетов показывают, что значения  $I$ , найденные по модели ВДФ и ЛКМ, хорошо совпадают между собой. С математической точки зрения функции, описываемые уравнениями (18) и (19), являются непрерывными, в то время как в реальности число сеансов является дискретным. Поэтому дробные значения  $I$ , получаемые при расчете по (18) и (19), округлены до целого числа, что служит причиной некоторого роста рассеивания точек с уменьшением  $I$ .

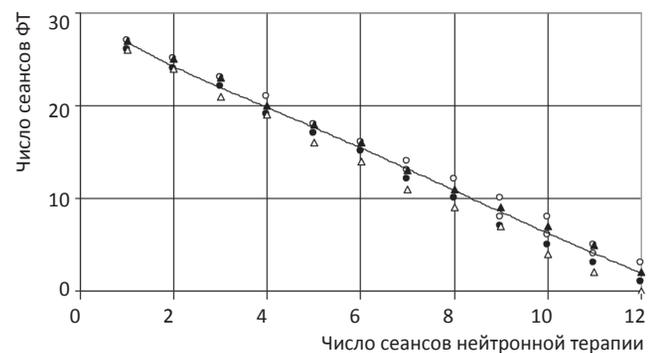


Рис. 7.

## Заключение

Таким образом, для нейтронно-фотонной терапии с применением линейно-квадратичной модели предложены методические подходы, обеспечивающие приемлемый уровень лучевых реакций кожи при любом соотношении нейтронно-фотонных доз в опухоли. Методики позволяют учесть влияние числа и площади полей облучения, а также наличия подкожного жи-

рового слоя на значения факторов, ответственных за выраженность лучевых реакций кожи на нейтронно-фотонное облучение.

**Для цитирования:** Лисин В.А. О выборе соотношения доз нейтронов и фотонов при нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 57–63.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-57-63

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 6. P. 57–63

Radiation Therapy

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-57-63

## On the Selection of the Neutron to Photon Dose Ratio in Neutron-Photon Therapy for Cancer

V.A. Lisin

Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

V.A. Lisin – Dr. Sci. Tech., Prof.

### Abstract

**Purpose:** To evaluate the methodological approaches to the prevention of radiation-induced complications after neutron-photon therapy considering the neutron-photon dose ratio in the tumor.

**Material and methods:** The linear-quadratic model (LQM) and principles of neutron and photon dose distributions in a tissue-equivalent medium were used. Cases with the highest risk of radiation-induced complications (treatment by a single or two opposite fields) were discussed. The number of neutron-photon therapy sessions to ensure a combined total neutron and photon dose was determined where the RBE concept was used. When calculating the total effect (TE) and TDF factor characterizing the damage to the irradiated tissue, the effect of the radiation field size and subcutaneous fat layer on their values was taken into account.

**Results:** Methods for selecting the ratio of the neutron and photon dose contribution to the total dose, providing the maximum permissible radiation dose, were developed. It was established that the dependences of TDF and TE factors and the differences in the values of the allowable number of photon therapy sessions on the depth of the tumor were less pronounced in cases with two opposite radiation fields compared to those with a single field. It can be explained by the fact that with increasing depth, an increase in the entrance dose is compensated by a decrease in the dose contribution formed during irradiation from the opposite field.

**Conclusion:** For neutron-photon therapy using a linear-quadratic model, methodical approaches that might be used to provide an acceptable level of radiation-induced skin reactions for any ratio of neutron-photon doses in a tumor were proposed. The use of these techniques for planning neutron-photon therapy will minimize the risk of radiation-induced complications.

**Key words:** *neutron therapy, TDF factor, linear quadratic model, early radiation-induced reactions*

Article received: 17.01.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

### REFERENCES

- Musabaeva LI, Startseva ZhA, Gribova OV, et al. Novel technologies and theoretical models in radiation therapy of cancer patients using 6.3 MeV fast neutrons produced by U-120 cyclotron. AIP Conf. Proc. 2016;1760. 020050.
- Velikaya VV, Musabaeva LI, Startseva ZhA, Lisin VA. 6.3 MeV fast neutrons in the treatment of patients with locally recurrent breast cancer. Problems in Oncology. 2015;61(4):583-5. (In Russian).
- Musabaeva LI, Velikaya VV, Zhogina ZhA, Velichko SA. Risk of radiation-induced damage to normal tissues in neutron and neutron-photon therapy for local breast cancer recurrence. Bull Russ Military Med Acad. 2008;(3):182. (In Russian).
- Velikaya VV, Musabaeva LI, Startseva ZhA. A case of radiation-induced damage to normal tissues after neutron-photon therapy for breast cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2011;56(2):67-9. (In Russian).
- Lisin VA. Linear-quadratic model in planning neutron therapy using U-120 cyclotron. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(5):41-7. (In Russian).
- Velikaya VV, Musabaeva LI, Lisin VA, Startseva ZhA. 6.3 MeV fast neutrons in the treatment of patients with locally advanced and locally recurrent breast cancer. AIP Conf. Proc. 2016;1760. 020069.
- Gribova OV, Musabaeva LI, Choynzonov EL, et al. Neutron therapy for salivary and thyroid gland cancer. AIP Conf. Proc. 2016;1760. 020021.
- Gribova OV, Musabaeva LI, Choynzonov EL, et al. The use of fast neutrons in treatment of head and neck cancer. Problems in Oncology. 2015;61(1):149-53. (In Russian).
- Lisin VA. The method for optimizing dose fractionation in radiation therapy for cancer within the framework of Ellis concept. Medical Radiology. 1984;29(12):83-7. (In Russian).
- Klepper LYa. Comparative analysis of the LQ model and the Ellis model in skin irradiation. Medical Physics. 2010(4):29-36. (In Russian).
- Joiner MC, Bentzen SM. Fractionation: the linear-quadratic approach // In: Basic Clinical Radiobiology. Ed. by Joiner M C, van der Kogel A. 2009: 102-20.
- Lisin VA. TDF model for fast neutron radiation therapy of malignant tumors. Medical Radiology. 1988;33(9):9-12. (In Russian).
- Lisin VA. Estimation of the parameters of the linear-quadratic model in neutron therapy. Medical Physics. 2010(4):5-12. (In Russian).
- Optimization of radiation therapy. Report at WHO Sci Meet. #644, Geneva, 1982, 102 p.
- Kondratjeva AG, Kolchuzhkin AM, Lisin VA, Tropin IS. Properties of absorbed dose distribution in heterogeneous media. J Phys: Conference Series. 2006;41(1):527-30.
- Ivanov VI, Mashkovich VP, Tsenter EM. The international system of units in atomic science and technology. Moscow. 1981; 197 p. (In Russian).

**For citation:** Lisin VA. On the Selection of the Neutron to Photon Dose Ratio in Neutron-Photon Therapy for Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(6):57-63. (Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-57-63

И.М. Лебеденко<sup>1,3</sup>, Б.М. Гавриков<sup>2</sup>, Т.Н. Борисова<sup>1</sup>

## МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РАЗМЕРА И ПЛОТНОСТИ ОПУХОЛИ ПРИ АДАПТИВНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПО КТ-ИЗОБРАЖЕНИЯМ

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва;
2. Московская городская больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва;
3. Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва. E-mail: imlebedenko@mail.ru

И.М. Лебеденко – с.н.с., д.б.н., член Американской ассоциации физиков в медицине (ААФМ), проф.;  
Б.М. Гавриков – медицинский физик, аспирант; Т.Н. Борисова – с.н.с., к.м.н.

### Реферат

**Цель:** Разработка клинически доступного метода количественной оценки динамики опухоли по размеру и физической плотности (в г/см<sup>3</sup>) при адаптивной лучевой терапии онкологических больных для любых случаев визуализации опухолевых границ, в том числе, для случаев, когда граница опухоли четко не визуализируется.

**Материал и методы:** Предварительный анализ переданных по сети КТ-изображений и планирование облучения больных на ускорителях электронов с многопестковым коллиматором производства Varian (США) проводили на системе планирования (СП) Eclipse. Контроль качества КТ-изображений 16-срезового спирального рентгеновского компьютерного томографа LightSpeed RT 16 (производства General Electric, США) осуществлялся с помощью многомодульного фантома Catphan® 504. Для оценки влияния режима получения КТ-изображения на денситометрические характеристики использован тест-объект из восьми тканеэквивалентных кубиков с массовыми плотностями от 0,03 до 1,37 г/см<sup>3</sup>, соответствующими плотностям биологических тканей тела человека. Для количественной оценки размера и плотности опухоли в динамическом режиме разработана и использована собственная программа на языке Matlab, установленная на отдельном компьютере. Для сжатия графической информации без потерь используется масштаб PNG-изображения (растровый формат хранения графической информации), который эквивалентен масштабу исходного DICOM-файла на СП Eclipse. Программа состоит из подпрограмм, включающих процедуры калибровки, интегрирования по контуру и интегрирования вдоль горизонтальной прямой.

**Результаты:** Показана количественная информативность метода. Метод применяется в клинической практике.

**Заключение:** Разработан и предложен метод оценки динамики опухоли по размеру и физической плотности при адаптивной лучевой терапии для любых случаев визуализации опухолевых границ. При положительной динамике в опухоли интегральный показатель больше единицы ( $M_{\text{инт}} > 1$ ), при отрицательной динамике (при отсутствии реакции на лечение) меньше или равен единице. Количественные характеристики являются объективными, не зависят от субъективных оценок персонала и могут служить основанием для перепланирования планов облучения.

**Ключевые слова:** адаптивная лучевая терапия, КТ-изображения, оценка размера и плотности опухоли, программный метод

Поступила: 15.03.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

### Введение

Адаптивная лучевая терапия (АЛТ) или динамическое наблюдение за пациентом в ходе лечения с использованием различных диагностических средств и, в дальнейшем, перепланирование облучения с учетом наблюдаемых изменений в опухоли является очень актуальной задачей. Адаптивную лучевую терапию можно также назвать персонализированной, так как в процессе лечения учитывается не только изменение параметров опухоли, но и динамика физиологических параметров самого пациента.

К достоинствам такого подхода можно отнести возможность оценить локальный опухолевый ответ уже в процессе лечения, так как в этом случае КТ-изображения для больного получают не только на этапе планирования, но и в процессе лечения больного (например, через каждые 10 Гр накопленной дозы). Кроме того, если на основании промежуточных КТ-изображений наблюдается выраженная и регистрируемая динамика в опухоли, и врач принимает решение о перепланировании облучения, то при этом существенно меняется дозовая нагрузка на здоровые органы и ткани. Тот же подход можно использовать для оценки результатов лечения больного любым неинвазивным методом (химиотерапия, фотодинамическая терапия и т.д.)

В процессе проведения лучевой терапии изменяются различные параметры опухолевой ткани, а именно: кровенаполнение, ресурс воды, деструкция и распад, а затем и вымывание молекул, которые приводят к изменению размера и физической плотности патологического очага. Поэтому в решении задачи по динамическому наблюдению за патологическим очагом и окружающими его тканями оценка их физической плотности имеет первостепенное значение в установлении эффекта лечения.

Первые работы, посвященные «персонализации» лечения в лучевой терапии, учету лечебного патоморфоза опухоли в процессе лучевого и комплексного лечения онкологических больных проводились не по оцифрованным изображениям, а по фотопленочным рентгеновским снимкам [1, 2]. Метод основан на стандартизованных измерениях величин линейного коэффициента ослабления излучения в пределах опухоли, выраженных в сопоставимых единицах (например, Хаунсфилда) для различных этапов лучевого лечения. В данной работе, в отличие от работ, выполненных в 90-е, динамическая количественная оценка осуществляется по переданным по сети в систему планирования (СП) Eclipse (Varian, США) оцифрованным КТ-изображениям. Таким образом, исключаются ошибки и погрешности, связанные с условиями про-

явления рентгеновской пленки, оказывающие влияние на конечный количественный результат.

К недостаткам АЛТ можно отнести существенное увеличение инструментального ресурса и временных затрат персоналом на дополнительные исследования и перепланирование при динамическом наблюдении.

Очевидно, что работы, связанные с динамическим наблюдением, должны быть надежно обеспечены систематическими проверками и контролем качества изображений рентгеновской КТ [3, 4].

**Материал и методы**

*Система планирования Eclipse*

В СП Eclipse осуществлялся предварительный анализ переданных по сети КТ-изображений. СП Eclipse – это система дозиметрического планирования, позволяющая планировать дистанционное облучение фотонным излучением и электронами как в традиционном 3D варианте, так и с модуляцией интенсивности в статическом и ротационном режимах. СП располагает системой оконтуривания и наложения различных диагностических изображений. Eclipse широко представлена в радиологических учреждениях отечественных и зарубежных клиник и поставляется фирмой Varian в комплекте с ускорителями электронов серии Clinac (США).

*Методы контроля качества изображения*

В современных рентгеновских компьютерных томографах квантовый шум, неоднородность изображения и полный диапазон шкалы плотностей контролируются автоматически. Это осуществляется при проведении ежедневного контроля КТ-сканера с помощью специального водного тест-фантома, поставляемого вместе с томографом. Если измеренные параметры не соответствуют технической документации на томограф, производится автоподстройка томографа или выдается сообщение о его неисправности. Другие характеристики проверяются с помощью универсальных тест-фантомов, построенных по модульному

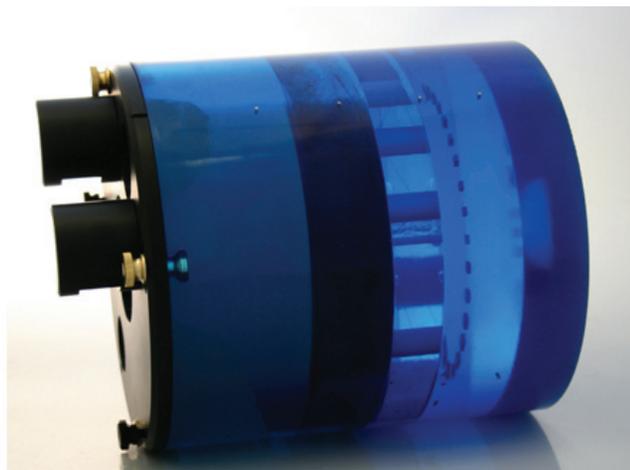


Рис. 1. Общий вид фантома Catphan® 504

принципу. Такие фантомы сложны в изготовлении, выпускаются ограниченным числом фирм и могут не входить в комплект поставки томографа. В данной работе проверка всех необходимых параметров осуществлялась при помощи многомодульного гомогенного фантома Catphan® 504 (США) (рис. 1). Положение тестирующих модулей в фантоме приведено в табл. 1.

**Установка фантома и оценка разрешения по плотности**

Фантом Catphan® 504 прикрепляли к краю стола 16-срезового спирального рентгеновского компьютерного томографа LightSpeed RT 16 производства General Electric, США. Для выравнивания положения Catphan® 504 использовали уровень и регулирующий винт. После выравнивания совмещали точки центрирования на секциях фантома с выравнивающим лазером по оси x. Для центрации фантома на начальную и боковую точки использовали перемещение стола по вертикали и в направлении к апертуре КТ. Далее фантом вместе со столом вдвигался в апертуру томографа для проведения различных тестов с использованием модулей фантома. Основные тесты, проводимые с использованием модулей фантома Catphan® 504, приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Основные тесты, проводимые с использованием модулей фантома Catphan® 504**

| Модуль и его характеристики   | Основные тесты, проводимые с использованием модуля   |
|---|--|
| СТР 404. Модуль для определения толщины среза, разрешения по плотности и размера пикселя<br>Диаметр: 16 см   Толщина: 25 мм | Оценка толщины среза<br>Оценка круговой симметрии<br>Проверка положения фантома<br>Оценка разрешения по плотности (линейности КТ-чисел)<br>Контроль системы центрации пациента<br>Оценка размера пикселя (матрицы) |
| СТР 528. Модуль для определения пространственной разрешающей способности<br>Диаметр: 15 см   Толщина: 40 мм                 | Оценка ширины скана и профиля чувствительности скана по плотности<br>Оценка высококонтрастного разрешения<br>Применение точечной функции отклика и функции передачи модуляции (MTF) для осей x, y и z              |
| СТР 515 Модуль для определения контрастной разрешающей способности<br>Диаметр: 15 см   Толщина: 40 мм                       | Оценка низко-контрастной чувствительности<br>Оценка сравнительной чувствительности субсрезовых и супра-срезовых мишеней  |
| СТР 486. Модуль для определения однородности, шума<br>Диаметр: 15 см   Толщина: > 40 мм                                     | Оценка пространственной однородности<br>Оценка шума (чёткости) изображений   |

**Оценка влияния режима получения КТ-изображения на его денситометрические характеристики**

Для оценки влияния режима получения КТ-изображения на его денситометрические характеристики сканировался тест-объект из восьми тканеэквивалентных кубиков (рис. 2), с массовыми плотностями от 0,03 до 1,37 г/см<sup>3</sup>, соответствующими плотностям биологических тканей тела человека, размещенный на антропоморфном тканеэквивалентном фантоме малого таза человека производства BrainLab (Германия) (рис. 2). Сканировался один и тот же срез фантома при различных значениях токов в мАс и напряжений кВп. Затем с помощью программы, описанной ниже, оценивалось среднее КТ-число в единицах Хаунсфилда (НУ), соответствующее каждому из восьми тест-объектов. Зависимость КТ-чисел от массовой плотности тканеэквивалентных кубиков при различных режимах сканирования носит линейный характер и напоминает классическую калибровочную кривую для КТ-сканера (рис. 3), что, в свою очередь, также подтверждает правильность работы программы.

Было показано также, что разница между максимальными и минимальными значениями НУ для одних и тех же материалов при одних и тех же напряжениях, но разных значениях экспозиции, невелика, и этой величиной можно пренебречь. Таким образом, единицы Хаунсфилда и контраст изображения зависят от пикового напряжения рентгеновской трубки и не зависят от анодного тока. Эти результаты были учтены при выборе режимов сканирования изображений пациентов.

**Алгоритм расчета изменения параметров размера и плотности**

Алгоритм программного расчета параметров размера и плотности опухоли по оцифрованным КТ-изображениям сводится к следующему: оцифрованные изображения передаются по сети в СП Eclipse. В пределах патологического очага, оконтуренного врачом, и с учетом зоны микроскопического распространения опухоли (плюс 1,5 см от края контура) строит-

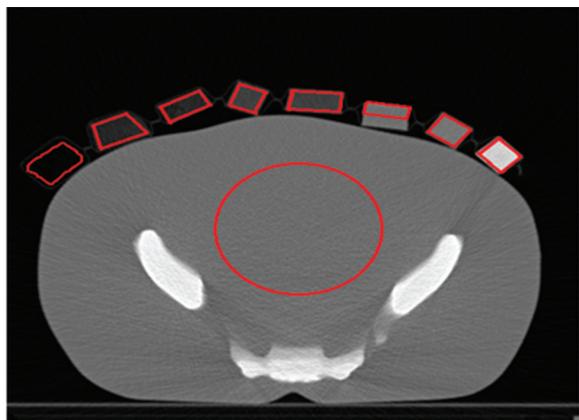


Рис. 2. Области интереса на скане тест-объекта и фантома малого таза производства BrainLab

ся денситометрическая характеристика в единицах Хаунсфилда. Накладываемый контур на патологический очаг с учетом поправки на зону микроскопического распространения остается всегда неизменным при переходе к следующему изображению (предположим, полученному через каждые 10 Гр дозы облучения) при динамическом наблюдении (рис. 4а,б). Это позволяет результатам расчетов быть не зависимыми от врачебных ошибок оконтуривания и оценивать плотностные характеристики в пределах одной и той же границы. Далее рассчитывается площадь под денситометрической кривой, отражающая изменения размера и плотности, затем вычисляется отношение площадей под кривой для различных этапов в процессе или окончания лечения (рис. 4в,г). Конечным результатом расчетов является безразмерная величина в виде отношения площадей – индекс динамики опухоли по размеру и плотности.

Построение денситометрических кривых в единицах Хаунсфилда осуществляется по КТ-изображениям, переданным по сети (Aria, Varian, США) в СП Eclipse. Затем эти кривые копируются в независимый компьютер, преобразуются в нужный масштаб и по ним вычисляется площадь, а затем оценивается отношение площадей под денситометрическими кривыми до и после лечения. Перед процедурой оценки плотности с помощью специальной программы строятся денситограммы (рис. 4в,г), эквивалентные исходным данным КТ-сканирования пациента, но вместо КТ-чисел в них должны содержаться соответствующие им единицы плотности г/см<sup>3</sup>. Далее проводится КТ-сканирование объектов, имеющих известные плотности. Определяется связь между плотностью и КТ-числами для данного режима данного томографа, проводится КТ-сканирование пациента в том же режиме, переводятся КТ-числа в единицы плотности, используя результаты предыдущего шага. В результате мы получаем денситограммы в том же масштабе, что и исходные сканы. Располагая плотностными характеристиками одной и той же области для разных этапов лечения, можно оценить динамику опухоли в процессе лечения.

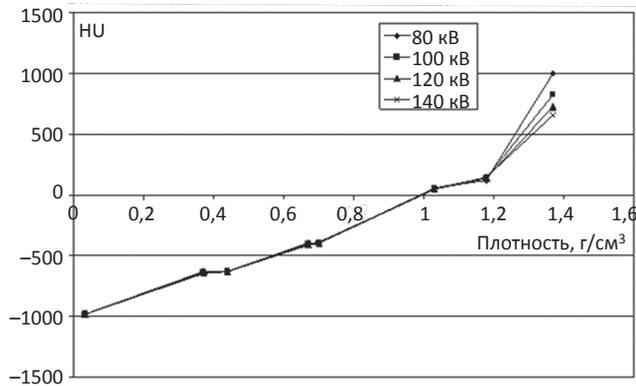


Рис. 3. Зависимость КТ-числа от плотности тканеэквивалентных материалов при различных напряжениях на рентгеновской трубке

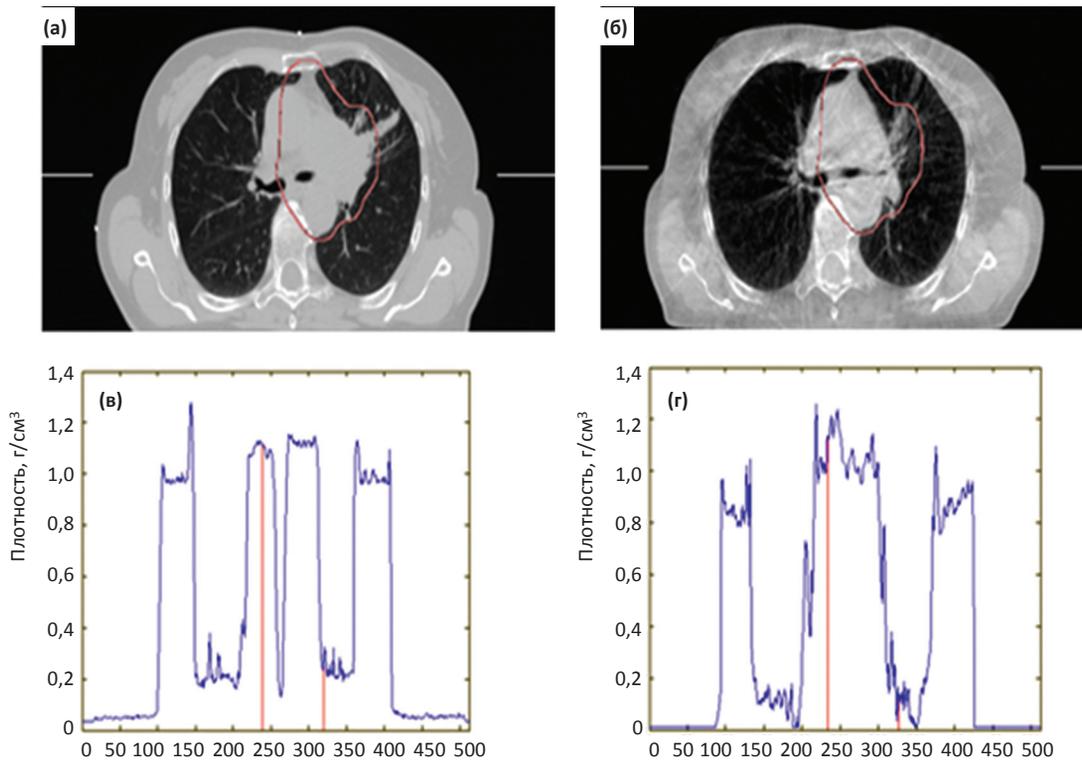


Рис. 4. Компьютерные томограммы больной А. до (а) и после лечения (б) на уровне +z. Денситограммы в пределах красного контура на уровне, отмеченном на КТ-изображениях, до (в) и после (г) лечения. По вертикали отложена массовая плотность г/см<sup>3</sup>, по горизонтали – интервал построения денситограммы в мм

Анализ распределения плотностей по денситограммам проводится либо вдоль заданных направлений, либо по заданным площадям, соответственно. Очевидно, что построение КТ-изображений в процессе фракционированного облучения (с интервалом в 10 или 20 Гр) осуществляется в одних и тех же плоскостях. Геометрические размеры используемых при анализе «прямых» L и «площадей» S должны быть одинаковыми на любом этапе динамического контроля и могут выступать за предполагаемые границы опухоли. Кроме того, они должны быть привязаны к жестким ориентирам на срезе в теле человека (например, к костным структурам) или за его пределами.

Для количественной оценки размера и плотности опухоли вводятся следующие понятия и определения: интегралы по плотностям вдоль заданных направлений  $L - K_L$ . Если имеется набор денситограмм исследуемого больного в процессе лечения, полученный в одинаковых условиях сканирования, то возможна относительная количественная оценка совокупного изменения плотности и размера опухоли в процессе лечения с помощью интегральных показателей  $M_L$  и  $M_S$  реакции опухоли на лечение. Денситометрическая кривая в программе строится по принципу линейной аппроксимации между каждыми двумя соседними введенными точками. Для этого предварительно строится калибровочная кривая. При этом всем КТ-числам, превышающим максимально заданное значение, соответствуют плотности, определяемые аппроксимацией между двумя крайними правыми точками. Точка 1028 HU, соответствующая нулевой плотности, создается искус-

ственно, независимо от того, что введёт пользователь. При этом предполагается, что в программу не будут загружены DICOM-файлы (стандарт создания и передачи изображений), наименьшее КТ-число в которых меньше 1027 HU.

#### Основные подходы и принципы построения программы

С учетом возможностей и недостатков системы планирования Eclipse для расчета количественной оценки использована собственная программа, написанная на языке Matlab. В силу особенностей языка прямые интегрирования задаются в тексте программы, и могут быть горизонтальными или вертикальными, а контуры площадей интегрирования вводятся отдельно с помощью графического редактора Paint. Для этого, зная путь доступа к анализируемому DICOM-файлу (файлы изображений), необходимо отрегулировать контрастность отображения данного файла и сохранить её. Далее в одном из меню наносится необходимый контур любым цветом, не являющийся оттенком серого. После этого необходимо записать координаты какой-нибудь точки, находящейся внутри контура, и сохранить файл. Можно задать несколько контуров так, чтобы они не пересекались. Принцип определения границ контура строится на одинаковости RGB-координат (Red – красный, Green – зеленый, Blue – голубой – координаты цветовой гаммы монитора или цвета пикселей) у серого цвета (при этом DICOM-файл – серый) и неодинаковости их у любого другого. Кроме того, масштаб PNG-изображения

Таблица 2

**Оценка результатов лечения больной А.**

| z, мм                                | -27,5 |       | -7,5  |       | 12,5  |       |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                      | до    | после | до    | после | до    | после |
| S, см <sup>2</sup>                   | 28,4  |       | 57,4  |       | 55,3  |       |
| K <sub>S</sub> , г/см                | 25,45 | 22,31 | 55,85 | 47,50 | 50,52 | 41,43 |
| K <sub>S</sub> /S, г/см <sup>3</sup> | 0,90  | 0,78  | 0,97  | 0,83  | 0,92  | 0,75  |
| M <sub>S</sub>                       | 1,16  |       | 1,18  |       | 1,23  |       |
| L, см                                | 5,5   |       | 8,18  |       | 8,3   |       |
| K <sub>L</sub> , г/см <sup>2</sup>   | 4,62  | 4,04  | 7,28  | 7,09  | 7,59  | 6,01  |
| K <sub>L</sub> /L, г/см <sup>3</sup> | 0,83  | 0,75  | 0,90  | 0,86  | 0,90  | 0,73  |
| M <sub>L</sub>                       | 1,10  |       | 1,05  |       | 1,24  |       |

Таблица 3

**Оценка результатов лечения нескольких больных**

| № | z, мм<br>Динамика   | Индекс поражения M <sub>L</sub> |       |      |
|---|---|---------------------------------|-------|------|
|   |   | -z                              | 0     | +z   |
| 1 | Больная А. Рак легкого. Наличие динамики                                    | 1,1                             | 1,05  | 1,24 |
| 2 | Больной Б. Рак прямой кишки. Отсутствие динамики                            | 1,0                             | 1,01  | 1,01 |
| 3 | Больной М. Рак поджелудочной железы. Отсутствие динамики                    | 1,01                            | 1,0   | 1,01 |
| 4 | Больной К. Рак средней доли правого легкого. Наличие положительной динамики | 1,80                            | 2,02  | 1,96 |
| 5 | Больной Л. Липосаркома правой подвздошной области. Отсутствие динамики      | 1,032                           | 0,872 | 0,9  |
| 6 | Больной Р. Саркома мягких тканей правого бедра. Отсутствие динамики         | 1,0                             | 0,91  | 1,1  |
| 7 | Больная Е. Рак средней доли правого легкого. Наличие положительной динамики | 1,99                            | 2,05  | 1,7  |

(растровый формат хранения графической информации используется для сжатия графической информации без потерь) эквивалентен масштабу исходного DICOM-файла. Далее оконтуренные описанным выше образом области на калибровочном скане и область на анализируемом скане записываются в тексте программы. Указываются пути доступа к соответствующим DICOM- и PNG-файлам и плотности калибровочных материалов.

Программа состоит из подпрограмм, из которых три опции – калибровка, интегрирование по контуру и интегрирование вдоль горизонтальной прямой. Первой в каждом сеансе работы с программой всегда должна запуститься опция калибровки.

**Результаты и обсуждение**

Поперечные КТ-изображения больных до и после лечения получены на рентгеновском томографе LightSpeed RT 16. Предварительная оценка плотностных характеристик опухоли и оконтуривание анализируемой площади осуществлялась по изображениям,

переданным по сети в СП Eclipse. Во всех случаях оценивались изменения в пределах опухоли на трёх уровнях (срезах), расположенных над центром опухоли, на уровне центра и ниже него.

*Случай 1.* Больная А., рак лёгкого (рис. 4). Суммарная очаговая доза составила 60 Гр. В табл. 2 приведены численные оценки результатов лечения больной А для срезов, полученных на уровнях z = 12,5; -7,5 -27,5 мм. В качестве площади интегрирования выбран планируемый объем облучения (PTV), оконтуренный врачом до лечения. Приняты следующие обозначения: S – площадь области интегрирования, K<sub>S</sub> – сумма плотностей каждого пиксела в области интегрирования, умноженных на площадь пиксела, M<sub>S</sub> – отношение K<sub>S</sub> до лечения и K<sub>S</sub> после лечения, L – длина отрезка интегрирования, K<sub>L</sub> – сумма плотностей каждого пиксела на отрезке интегрирования, умноженных на ширину пиксела, M<sub>L</sub> – отношение K<sub>L</sub> до лечения и K<sub>L</sub> – после лечения. Считаем, что динамика опухоли выражена при значениях индекса поражения M<sub>L</sub> или M<sub>S</sub> >1, и не выражена (опухоль радиорезистентна) при значениях индексов поражения < 1 или равно 1. Полученные количественные характеристики коррелируют с клиническими наблюдениями, зарегистрированными другими диагностическими средствами. В данной ситуации наблюдается выраженная динамика опухоли.

В табл. 3 приведены количественные характеристики динамики опухоли для нескольких клинических случаев.

**Заключение**

Разработан и предложен для клинического использования доступный метод количественной оценки динамики опухоли по размеру и физической плотности при адаптивной лучевой терапии онкологических больных для любых случаев визуализации опухолевых границ. При положительной динамике в опухоли интегральный показатель больше единицы (M<sub>инт</sub>>1), при отрицательной динамике (при отсутствии реакции на лечение) – меньше или равен единице. Технология применяется в клинической практике для динамического наблюдения за больными при адаптивной лучевой терапии. Количественные характеристики являются объективными, не зависят от субъективных оценок персонала и могут служить основанием для перепланирования планов облучения.

Работа выполнена при поддержке Программы повышения конкурентоспособности НИЯУ МИФИ (Договор №02.а03.21.0005).

**Для цитирования:** Лебедеко И.М., Гавриков Б.М., Борисова Т.Н. Метод количественной оценки размера и плотности опухоли при адаптивной лучевой терапии по КТ-изображениям // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 64–69.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-64-69

## Method of Quantitative Evaluation of the Size and Density of the Tumor During Adaptive Radiotherapy Using CT Images

I.M. Lebedenko<sup>1,3</sup>, B.M. Gavrikov<sup>2</sup>, T.N. Borisova<sup>1</sup>

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center, Moscow, Russia;
2. Moscow Municipal Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia.
3. National Research Nuclear University "MEPhI", Moscow, Russia; E-mail: imlebedenko@mail.ru

I.M. Lebedenko – Senior Researcher, Dr. Sci. Biol., Member of American Association of Physics in Medicine, Assoc. Prof.;  
B.M. Gavrikov – Medical Physicist, Post-Graduate Student; T.N. Borisova – Senior Researcher, PhD Med.

### Abstract

**Purpose:** Clinically available quantitative method for assessing the dynamics of the size and physical density (in g/cm<sup>3</sup>) of the tumor in adaptive radiotherapy for cancer patients and any cases of visualization of tumor boundaries including the cases when the border of a tumor is not clearly visualized.

**Material and methods:** A preliminary analysis of the images transmitted over the CT network was carried out in the Eclipse planning system (PS). The radiotherapy treatment planning using electron accelerators with a multi-leaf collimator (Varian (USA)) was carried out at the Eclipse PS. The image quality control of Light Speed RT 16 (manufactured by GE) X-ray computed tomography scanner was performed using the multi-modular phantom Catphan® 504. The assessment of the densitometric characteristics CT imaging made using eight tissue-equivalent a test object with mass densities from 0.03 to 1.37 g/cm<sup>3</sup> which corresponding to the density of biological tissues of the human body. To quantify the size and density of the tumor in a dynamic mode, we have written and used our own Matlab program installed on a separate computer. For lossless compression of graphic information, the PNG-image scale (raster graphic information storage format) is used, which is equivalent to the scale of the original DICOM file at the Eclipse PS. A program consists of subroutines that include calibration, contour integration, and integration along a horizontal line.

**Results:** The quantitative information content of the method is shown. The method is used in clinical practice.

**Conclusions:** A clinically available quantitative method for assessing dynamics of the size and physical density of the tumor has been developed and proposed for use in adaptive radiatiotherapy for cancer patients for any cases of visualization of tumor boundaries. When a positive dynamics in the tumor, the integral index is greater than 1 ( $M > 1$ ), when a negative dynamics (in the absence of response to treatment)  $M \leq 1$ . Quantitative characteristics are objective, do not depend on the subjective assessments of personnel and can serve as a basis for rescheduling exposure plans.

**Key words:** *adaptive radiotherapy, CT images, assessing the tumor size and density, programmatic method*

Article received: 15.03.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

### REFERENCES

1. Stavitsky RV. Aspects of Clinical Dosimetry. Moscow. MNPI; 2000. 388 p. (In Russian).
2. Lebedenko IM. Quantitative Criteria for Assessing of Changes in Tumor and Normal Tissues During Radiotherapy. Moscow. Diss. PhD Biol; 2005 (In Russian).
3. Quality Control in Radiotherapy And Radiation Diagnosis. Collection of Normative Documents. Minsk. Poliprint; 2009. 272 p. (In Russian).
4. IEC: Evaluation and routine testing in medical imaging departments 61223-3-5 Part 3-5: Acceptance tests – Imaging performance of computed tomography X-ray equipment. Geneva. Switzerland; 2004.

**For citation:** Lebedenko IM, Gavrikov BM, Borisova TN. Method of Quantitative Evaluation of the Size and Density of the Tumor During Adaptive Radiotherapy Using CT Images. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(6):64-9. (Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-64-69

А.В. Хмелев

**АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ РАДИОНУКЛИДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ**

Научно-исследовательский институт – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы Минобрнауки РФ, Москва. E-mail: ale-khmelev@yandex.ru

А.В. Хмелев – г.н.с., д.ф.-м.н., проф.

**Содержание**

Введение

1. Общие требования к ПЭТ-радионуклидам (РН)
2. Параметры ранжирования радионуклидов для применения в ПЭТ
3. Позитронные эмиттеры для различных применений. Критерии отбора
  - ПЭТ-исследования
  - Совместные ПЭТ- и ОФЭКТ-исследования
  - Тераностика
  - Специальные применения
4. Доступность позитронных эмиттеров.
  - 4.1. Производство ПЭТ-радионуклидов на циклотроне
    - Традиционные радионуклиды
    - Экспериментальные радионуклиды
  - 4.2. Генераторное производство ПЭТ-радионуклидов
5. Перспективы развития радионуклидного обеспечения ПЭТ

Заключение

**Ключевые слова:** ПЭТ, позитронные эмиттеры, активность, циклотрон, радионуклидный генератор

Поступила: 28.01.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

**Введение**

В радионуклидной диагностике наибольший интерес представляют радионуклидные источники  $\gamma$ -излучения, наиболее подходящего по своим характеристикам для его детектирования вне тела пациента. Эмитируемое при радиоактивном распаде РН  $\gamma$ -излучение переносит в виде формируемого диагностическим комплексом изображения информацию о функциональном состоянии органов и систем пациента. В случае, когда РН участвует в  $\beta^+$ -распаде, эмитируемые им короткопробежные позитроны сами не используются для визуализации, однако производимое с их участием аннигиляционное излучение с энергией 511 кэВ оказывается востребованными и весьма информативным при его регистрации методом ПЭТ [1–4]. В этом методе позитронные эмиттеры вводятся в организм пациента как в виде ионов ( $^{38}\text{K}$ ,  $^{51}\text{Mn}$ ,  $^{52}\text{Mn}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{83}\text{Sr}$ ,  $^{128}\text{Cs}$ ) либо отдельных атомов ( $^{77,79}\text{Kr}$ ,  $^{123}\text{Xe}$ ), не требующих молекулярного носителя для доставки в область интереса, так и в связанном состоянии – в виде меченных ими молекул диагностического препарата (существует ~ 100 потенциальных РН-меток) [5].

На степень практического использования позитронных эмиттеров в диагностике методом ПЭТ влияют их ядерно-физические [5] и химические свойства, которые не зависят друг от друга и определяются ядрами и орбитальными электронами атомов соответственно. Кроме того, на практике оказываются важными доступный объем и приемлемая себестоимость производимых РН [6], а также совместимость их характеристик с клиническими требованиями и методами визуализации. Немаловажным является наличие возможности доставки меченных ими РФП к месту медицинского применения до истечения срока годности, определяемого временем жизни РН-метки, испытывающего радиоактивный распад, и деградации РФП под

действием собственного ионизирующего излучения [6, 7]. Поэтому, можно ожидать, что как полезность, так и доступность разных РН для рутинного применения в ПЭТ-диагностике могут существенно различаться.

Целью данного обзора является анализ и систематизация литературных данных, касающихся широкого спектра актуальных аспектов радионуклидного обеспечения ПЭТ – от формулирования требований к РН для ПЭТ, их ранжирования по ядерно-физическим свойствам, отбора для применения в ПЭТ, в т.ч. ПЭТ, проводимой совместно с ОФЭКТ, а также в тераностике до анализа их доступности для масштабного производства и определения перспектив практического использования  $\beta^+$ -излучателей.

**1. Общие требования к ПЭТ-радионуклидам**

Радионуклиды имеют одинаковые ядерно-физические свойства независимо от того, находятся они в виде ионов или в качестве инкорпорированных меток в молекулах. Для использования в обоих качествах в составе вводимого пациенту радиофармпрепарата (РФП), предназначенного для ПЭТ-визуализации, характеристики РН должны удовлетворять определенным общим и специальным требованиям [3, 4].

Период полураспада РН ( $T_{1/2}$ ) должен находиться в оптимальном диапазоне, определяемом типом планируемого исследования, продолжительностью подготовки пациента и проведения ПЭТ-исследования. Если  $T_{1/2}$  очень короткий, то это ограничивает время приготовления РФП, доставки РФП с малым сроком годности к месту его клинического применения и проведения процедур инъекции и последующих измерений. Так, например, радионуклид  $^{15}\text{O}$  ( $T_{1/2} = 122$  с), относящийся к ультракороткоживущим радионуклидам (УКЖР),  $T_{1/2}$  которых составляет  $\leq 100$  мин, ограничивает круг синтезируемых с ним РФП, позволяя метить

им только такие молекулы, как  $H_2O$  и  $CO_2$ , и использовать их близко к месту производства. При использовании короткоживущих РН ( $T_{1/2}$  которых составляет несколько часов) излучение может испускаться за пределами временных рамок исследования пациента, приводя к нежелательному увеличению лучевой нагрузки на него. При исследовании биологических процессов, лимитированных во времени,  $T_{1/2}$  используемого РН должен соответствовать их характерным временам. Так, для обеспечения требуемого накопления в тканях области интереса меченных РН моноклональных антител (МКАТ) и необходимого снижения их уровня в крови в целях получения качественного изображения оказываются востребованными радионуклиды с  $T_{1/2}$ , составляющим от нескольких часов до нескольких суток (среднеживущие РН) [8]. Поэтому РН со временем жизни менее часа для таких исследований неприемлемы. Среднеживущие и долгоживущие РН (с  $T_{1/2} \sim$  нескольких недель) неудобны с точки зрения их хранения и утилизации.

Удельная активность ( $A_y$ ), с которой производится позитронный эмиттер, должна составлять достаточную величину, характерную для каждого РН, обеспечивающую при использовании меченного им РФП получение ПЭТ-изображений высокого качества. При низких значениях  $A_y$  (когда наряду с позитронным эмиттером в произведенном материале присутствует носитель, например, стабильный изотоп этого же элемента) только малая доля меченных РН молекул в вводимом пациенту РФП является радиоактивной (производящей полезный сигнал при ПЭТ-детектировании), в то время как остальные молекулы в нем такой сигнал не производят. Поскольку проведение РНД подразумевает использование субфармакологических количеств РФП, не вызывающих нарушений биологической системы, то масса вводимого пациенту препарата должна быть как можно меньше, а его удельная активность – как можно выше [3].

Радионуклидная чистота (РНЧ) используемого для мечения препарата РН должна соответствовать требованиям национальных регламентирующих документов. Устанавливаемое ограничение связано с тем, что радионуклидные примеси (в т.ч. другие радиоактивные изотопы выбранного элемента), возникающие при производстве РН-метки, попадая с РФП в организм пациента, могут существенно увеличивать лучевую нагрузку на него. Кроме того, если энергия излучений примесей находится в пределах выбранного энергетического окна детекторной системы ПЭТ-сканера, то это может приводить к регистрации завышенной скорости счета и увеличивать «мертвое» время детектора, что приводит к ухудшению качества получаемого ПЭТ-изображения [4].

Химические свойства РН должны быть оптимальными для предназначенного медицинского использования. Радионуклид используется в качестве метки РФП, имеющего в своем составе также молекулярный носитель (коим могут быть органические соединения, пептиды, белки, антитела и их фрагменты, наноча-

стицы, микросферы и др.), химическая структура которого обуславливает тропность (аффинитет) к тому или иному органу или ткани. Предпочтительными для радиомечения являются радионуклиды элементов, позволяющие осуществлять синтез широкого спектра химических соединений, а также легко инкорпорируемые в биомолекулы без значительных изменений свойств последних [3].

Тропность РН к тканям исследуемых органов пациента (преимущественное накопление РН в них) называется важным свойством в ряде случаев их использования в ПЭТ [7]. Так, радиоактивный йод обладает тропностью к щитовидной железе, а меченный им препарат гиппурат – к почкам. Однако этот критерий, отражающий особенности распределения РН по органам и тканям, не является первостепенным, поскольку РН может быть включен в состав различных молекул, биологические свойства которых резко отличаются от его собственных свойств и обеспечивают распределение РФП в организме пациента, отличное от собственного распределения РН.

Радиотоксичность – свойство РН вызывать возможные патологические изменения при его введении в организм. Величина радиотоксичности должна быть приемлемой для обеспечения безопасности пациента при ПЭТ-исследовании [4].

## 2. Параметры ранжирования радионуклидов для применения в ПЭТ

Практические применения РН определяются данными по их радиоактивному распаду, которые, как правило, хорошо известны [5, 9]. При этом маловероятно, что интерес для применения в ПЭТ могут представлять, например, РН с неприемлемым  $T_{1/2}$  или РН, у которых выход позитронов и выход  $\gamma$ -излучения с энергией 511 кэВ составляет малую долю в общей схеме распада. Поэтому целесообразно рассмотреть на соответствие требованиям к РН только те из них, у которых период полураспада лежит в диапазоне от 1 мин до 10 сут, а выход квантов с энергией 511 кэВ составляет более 5 % [4]. Однако и в таких рамках можно выявить ограничения и предпочтения использования в ПЭТ позитронных эмиттеров, обладающих уникальными наборами ядерно-физических свойств радиоактивного распада, включающими в себя время участия РН в конкурирующих процессах  $\beta^+$ -распада и электронного захвата (ЭЗ), среднюю/максимальную энергию эмитируемых позитронов на один акт распада ( $E_{\beta^+}^{cp}/E_{\beta^+}^{max}$ ), выход (в %)  $\gamma$ -квантов на распад ( $I_\gamma$ ), энергию  $\gamma$ -излучения на распад ( $E_{\gamma}^{расп}$ ), в т.ч. аннигиляционного ( $E_{a\gamma}^{расп}$ ) и побочного ( $E_{п\gamma}^{расп}$ ), а также  $T_{1/2}$  РН.

Для применения в ПЭТ наиболее подходят РН, характеризующиеся максимальной долей времени участия в  $\beta^+$ -распаде и обеспечивающие максимальный выход аннигиляционного излучения. Лишь немногочисленные позитронные эмиттеры ( $^{11}C$ ,  $^{13}N$ ,  $^{15}O$ ,  $^{38}K$ ) обладают единственной линией регистрируемых  $\gamma$ -квантов. Для них величина  $I_\gamma$  с энергией 511 кэВ составляет 200 %. При распаде эти РН переходят в основное со-

стояние дочерних ядер. Для других позитронных эмиттеров доля участия в  $\beta^+$ -распаде оказывается меньше (а для ряда РН существенно меньше) из-за их участия в побочных переходах. Так, в перечень РН с долей  $\beta^+$ -распада в общей схеме распада, составляющей не менее 97 % ( $I_\gamma$  с энергией 511 кэВ не менее 194 %), кроме указанных выше РН входят  $^{18}\text{F}$ ,  $^{30}\text{P}$ ,  $^{52\text{m}}\text{Mn}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ . РН с минимальным выходом побочного  $\gamma$ -излучения, испускаемого вместе с позитронами при  $\beta^+$ -распаде, обладают преимуществом для получения ПЭТ-изображений наивысшего качества. Это связано с тем, что такое излучение способно вносить нежелательный вклад в основное регистрируемое излучение с энергией 511 кэВ из-за наложения регистрируемой от них информации, возможность которого нельзя исключить, несмотря на то, что ПЭТ-сканеры позволяют осуществлять дискриминацию по энергии.

Радионуклиды  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{30}\text{P}$ ,  $^{38}\text{K}$  характеризуются величиной  $E_{\text{ay}}^{\text{расп}}$ , достигающей своего максимального значения 1,02 МэВ. Близким к этому значению энергии обладают  $\beta^+$ -излучатели  $^{62}\text{Cu}$  и  $^{64}\text{Ga}$  (1,00 МэВ),  $^{18}\text{F}$ ,  $^{47}\text{V}$ ,  $^{52\text{m}}\text{Mn}$  и  $^{77}\text{Rb}$  (0,99 МэВ),  $^{71}\text{Se}$  и  $^{82}\text{Rb}$  (0,98 МэВ),  $^{44}\text{Sc}$  (0,97 МэВ),  $^{49}\text{Cr}$ ,  $^{60}\text{Cu}$  и  $^{63}\text{Zn}$  (0,95 МэВ),  $^{67}\text{Ge}$  (0,92 МэВ),  $^{68}\text{Ga}$  (0,91 МэВ),  $^{72}\text{As}$  и  $^{92}\text{Tc}$  (0,90 МэВ). Указанные РН наиболее подходят для применения в ПЭТ, в то время как РН  $^{52}\text{Mn}$ ,  $^{83}\text{Sr}$ ,  $^{82\text{m}}\text{Rb}$ ,  $^{86}\text{Y}$  оказываются наименее приемлемыми для ПЭТ по параметру  $E_{\text{ay}}^{\text{расп}}$ . Снижение величины  $E_{\text{ay}}^{\text{расп}}$  по сравнению с максимальной (1,02 МэВ) означает, что позитронные эмиттеры испытывают  $\beta^+$ -распад менее 100 % времени из-за их участия в побочных переходах. Для большинства РН характерны сложные схемы радиоактивного распада. Так, при распаде  $^{124}\text{I}$  может происходить заполнение возбужденных состояний  $^{124}\text{Te}$ . Следствием такого распада  $^{124}\text{I}$  является возникновение каскада высокоэнергетических фотонов, эмитируемых при девозбуждении ядер  $^{124}\text{Te}$ . Снижение выхода позитронов за счет участия РН в побочных к  $\beta^+$ -распаду переходах приводит к более длительному времени получения ПЭТ-изображения для достижения такой же счетной статистики при неизменной величине вводимой пациенту активности. Это, в свою очередь, обуславливает повышение лучевой нагрузки на него. Наличие в спектре  $\gamma$ -излучения РН низкоэнергетических фотонов и корпускулярного излучения ( $\beta^-$ -частиц, электронов конверсии), имеющих высокую вероятность взаимодействия в теле пациента и практически не покидающих его, не приносит пользы, а приводит лишь к увеличению лучевой нагрузки на пациента и снижает привлекательность этого РН для ПЭТ. Применение РН, эмитирующих при  $\beta^+$ -распаде побочное  $\gamma$ -излучение, ограничивается и возрастающей лучевой нагрузкой на персонал.

Целый ряд РН может оказаться проблематичным для использования в ПЭТ-исследованиях из-за свойственной им высокой энергии  $E_{\text{ny}}^{\text{расп}}$ . Так, к РН с  $E_{\text{ny}}^{\text{расп}} > 3$  МэВ относятся радионуклиды  $^{34\text{m}}\text{Cl}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{52,52\text{m}}\text{Mn}$ ,  $^{55}\text{Co}$ ,  $^{57}\text{Ni}$ ,  $^{60}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Ga}$ ,  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ge}$ ,  $^{71}\text{Se}$ ,  $^{72}\text{As}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Nb}$ ,  $^{93}\text{Tc}$ ,  $^{94\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{100}\text{Rh}$ ,  $^{104}\text{Ag}$ ,  $^{110\text{m}}\text{In}$ ,  $^{116}\text{Sb}$ ,

$^{120}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{134}\text{La}$ ,  $^{140}\text{Pr}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ . Высокоэнергетическое  $\gamma$ -излучение из-за его радиотоксичности требует снижения активности вводимого пациенту РФП (что ухудшает качество ПЭТ-изображений), а также требует дополнительных мер по обеспечению радиационной безопасности персонала.

Таким образом, для снижения вклада побочного излучения в регистрируемый сигнал целесообразно выбирать РН с малым выходом и невысокой энергией его квантов.

Еще одним параметром ранжирования РН для получения качественных ПЭТ-изображений является  $E_{\beta^+}^{\text{cp}}$ . К радионуклидам, характеризующимся малой энергией позитронов  $E_{\beta^+}^{\text{cp}}$ , относятся  $^{77}\text{Br}$  ( $E_{\beta^+}^{\text{cp}} = 0,15$  МэВ),  $^{18}\text{F}$  и  $^{52}\text{Mn}$  (0,24 МэВ),  $^{62}\text{Zn}$  и  $^{79}\text{Kr}$  (0,26 МэВ),  $^{64}\text{Cu}$  (0,28 МэВ),  $^{82\text{m}}\text{Rb}$  (0,30 МэВ),  $^{52}\text{Fe}$  (0,34 МэВ),  $^{57}\text{Ni}$ ,  $^{71}\text{As}$ ,  $^{93}\text{Tc}$  и  $^{109}\text{In}$  (0,35 МэВ),  $^{11}\text{C}$  (0,38 МэВ),  $^{89}\text{Zr}$  (0,40 МэВ),  $^{81}\text{Rb}$  (0,43 МэВ),  $^{45}\text{Ti}$  (0,44 МэВ),  $^{13}\text{N}$  (0,49 МэВ),  $^{83}\text{Sr}$  (0,5 МэВ). Такие РН позволяют получать ПЭТ-изображения с наивысшим пространственным разрешением. При этом величина  $E_{\beta^+}^{\text{макс}}$  указанных РН не превышает 2 МэВ, а средняя длина пробега позитронов в воде, определяемая величиной  $E_{\beta^+}^{\text{cp}}$ , составляет менее 2 мм. Последнее свойство является определяющим, например, при функциональном исследовании малоразмерных структур с неоднородным распределением РФП [2, 10]. Для ПЭТ-детектирования патологических очагов малых размеров необходимо выбирать РН, обеспечивающие минимальные потери пространственного разрешения, определяемые лишь неопределенностью расстояния между точками эмиссии позитрона и его аннигиляции с электроном. Чем ниже энергия позитрона, тем меньше средняя длина его пробега до точки аннигиляции и, следовательно, выше пространственное разрешение [1]. И, напротив, такие РН, как  $^{30}\text{P}$ ,  $^{38}\text{K}$ ,  $^{60}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Ga}$ ,  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ge}$ ,  $^{71}\text{Se}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Rb}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{92}\text{Tc}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{128}\text{Cs}$ ,  $^{134}\text{La}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{201}\text{Pb}$ , оказываются малоприменимыми для таких исследований из-за их высокоэнергетических позитронов.

Позитронные эмиттеры,  $T_{1/2}$  которых составляет от нескольких часов до нескольких суток, могут рассматриваться в качестве кандидатов для использования в ПЭТ-исследованиях медленно протекающих биологических процессов. К таким РН относятся  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{55}\text{Co}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Zn}$ ,  $^{73}\text{Se}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Rb}$ ,  $^{82\text{m}}\text{Rb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Nb}$ ,  $^{93}\text{Tc}$ ,  $^{95}\text{Ru}$ ,  $^{109}\text{In}$ ,  $^{123}\text{Xe}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $T_{1/2}$  которых составляет от 3 до 24 час, а также  $^{52}\text{Mn}$ ,  $^{57}\text{Ni}$ ,  $^{71}\text{As}$ ,  $^{72}\text{As}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{79}\text{Kr}$ ,  $^{83}\text{Sr}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $T_{1/2}$  которых лежит в диапазоне 1–10 сут. И, наоборот такие УКЖР, как  $^{82\text{m}}\text{Rb}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{30}\text{P}$ ,  $^{38}\text{K}$ ,  $^{52\text{m}}\text{Mn}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{94\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{110\text{m}}\text{In}$ ,  $^{122}\text{I}$  не подходят для исследований медленно протекающих процессов. В исследованиях процессов продолжительностью до нескольких суток особенно лимитирующим фактором становится лучевая нагрузка на пациента, требующая выбора РН с оптимальным  $T_{1/2}$ . Величина  $T_{1/2}$  накладывает ограничения как на продолжительность синтеза меченых РФП, так и на срок их годности.

### 3. Позитронные эмиттеры для различных применений. Критерии отбора

#### ПЭТ-исследования

Основными критериями отбора РН для практических применений в ПЭТ могут быть их доступность, близкие к оптимальным ядерно-физические свойства, а также возможность их включения в молекулы для радиомечения препаратов, безопасность для пациента созданных на их основе РФП и особенности исследуемых биологических процессов.

Наиболее важными критериями селекции РН для рутинных применений в ПЭТ являются их доступность в промышленных объемах и стоимость. Несомненным преимуществом по этим критериям обладают  $^{68}\text{Ga}$  и  $^{82}\text{Rb}$ , получаемые наиболее доступным и относительно дешевым генераторным методом [11, 12]. Поскольку их применение в ПЭТ-диагностике достаточно ограничено, то для производства других актуальных РН часто используется более дорогостоящий циклотронный метод [13–17], требующий для своей реализации специальных ресурсов (технических, финансовых, кадровых, радиационно-защитных). Среди циклотронных РН наиболее привлекательными по этому критерию являются  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ , не требующие применения высокоэнергетических ускорителей и дорогостоящих мишеней, и для которых хорошо отработаны технологии их производства.

Лишь ограниченное число позитронных излучателей обладает требуемыми химическими свойствами для синтеза меченных ими РФП для ПЭТ. Предпочтением пользуются РН тех элементов, с которыми можно легко производить как предшественники (химические формы, реагирующие с образованием широкого ряда меченых продуктов), так и РФП [18]. Важным критерием также является прочность удержания РН-метки в составе РФП, поскольку в случае ее освобождения диагностический эффект может не достигаться. Указанным критериям наиболее удовлетворяют такие РН, как  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{124}\text{I}$ . Включение в биомолекулы может быть проблематичным при использовании в качестве меток радиометаллов  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{94\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{86}\text{Y}$ , обладающих выгодными ядерно-физическими свойствами. В этом случае разрабатываются методы (в частности, хелатирования) для защиты металлических РН-меток от биологически активных центров молекул.

На сегодняшний день совокупностью ядерно-физических свойств, близких к оптимальным свойствам для эффективного применения в ПЭТ-диагностике, обладает лишь небольшое число позитронных излучателей [5, 13, 19]. К ним относятся ставшие сегодня уже традиционными  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ , а также  $^{68}\text{Ga}$ , наиболее полно удовлетворяющие требованиям к ПЭТ-радионуклидам. На их долю приходится подавляющее число проводимых в мире ПЭТ-исследований, с оговоркой, что  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$  находят лишь ограниченное применение в ПЭТ по сравнению с  $^{18}\text{F}$ , тогда как ранжирование других позитронных эмиттеров в этом ряду остается предметом для дальнейших исследований.

Оптимальными для мечения РФП являются РН, позволяющие получать достоверную информацию о заболевании при минимальной лучевой нагрузке на больного. Наибольшую безопасность для пациента представляют РН, не эмитирующие при их радиоактивном распаде фотоны и позитроны высокой энергии. К ним, в первую очередь, относятся  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{45}\text{Ti}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{79}\text{Kr}$ ,  $^{81}\text{Rb}$ ,  $^{89}\text{Zr}$  [5]. При большой энергии эмитируемого РН излучения (например,  $^{22}\text{Na}$ ) степень радиопоражаемости оказывается выше.

Наибольший интерес для исследований быстропротекающих биологических или биохимических процессов *in vivo* представляют РН физиологически важных элементов, которые естественным образом присутствуют во многих биомолекулах, такие, как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  [13, 20]. Эти биогенные РН не изменяют химические свойства препаратов в отличие, например, от используемых в ОФЭКТ радионуклидов  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  или  $^{123}\text{I}$ . Кроме того, они обладают выгодными ядерно-физическими и химическими свойствами:

- коротким  $T_{1/2}$  (2–20 мин) и способностью распадаться до нерадиоактивных продуктов, что позволяет использовать меченные ими РФП с высокой активностью в исследованиях (в т.ч. многократных) при малых лучевых нагрузках на пациента;
- относительно невысокой энергией эмитируемых позитронов (менее 2 МэВ), обеспечивающей минимальную потерю пространственного разрешения ПЭТ-сканера;
- ничтожно малой побочной эмиссией  $\gamma$ -квантов, способных давать вклад в случайные совпадения и ухудшать качество получаемых ПЭТ-изображений;
- возможностью включения в биомолекулы для изучения метаболических процессов организма человека и внедрения в биологически активные вещества для адекватного отражения происходящих в организме процессов.

Изотоп фтора  $^{18}\text{F}$  не относится к физиологически важным элементам, но его можно использовать для замещения в молекулах атома жизненно важного элемента  $^1\text{H}$ , не имеющего радиоактивного изотопа с излучением, детектирование которого было бы возможно вне тела пациента. Важно, что такое замещение в большинстве случаев существенно не изменяет биологическое поведение молекул. Этот РН находит самое широкое применение, с ним проводится ~ 90 % всех ПЭТ-исследований (метаболизма, экспрессии рецепторов эстрогена, пролиферации, гипоксии и др.). Он обладает наиболее подходящими для ПЭТ ядерно-физическими свойствами [5, 21]: близким к оптимальному  $T_{1/2}$  (110 мин), минимальной  $E_{\beta^+}^{cp}$  (0,24 МэВ), преимущественным участием в  $\beta^+$ -распаде (97 %). Этот РН можно вводить в качестве метки во многие важные органические молекулы, такие, как 2-фтор-2-дезоксид-глюкоза. Достаточно большой  $T_{1/2}$   $^{18}\text{F}$  позволяет доставлять меченные им РФП к месту применения из других мест их производства.

Радионуклид  $^{68}\text{Ga}$ , характеризующийся высокими выходами позитронов (89 %,  $E_{\beta^+} = 1900$  кэВ)

и  $\gamma$ -квантов с энергией 511 кэВ (177 %) обладает по сравнению с  $^{18}\text{F}$  оптимальным  $T_{1/2}$  – более коротким (68 мин) и снижающим лучевую нагрузку, но достаточным для проведения химических манипуляций при синтезе большого числа РФП. Радионуклид  $^{68}\text{Ga}$  является идеальным радиотрейсером [22, 23], благодаря его химическим свойствам, способности формировать устойчивые комплексные соединения со многими лигандами и, в частности, метить биомолекулы с использованием макроциклических хелаторов. Так, меченные им пептиды и простатический специфический мембранный антиген (PSMA) успешно используются в ПЭТ-исследованиях нейроэндокринных опухолей (НЭО) и рака простаты соответственно. Производство  $^{68}\text{Ga}$  возможно с применением радионуклидного генератора  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  в течение длительного срока.

Для ПЭТ-исследований динамических процессов (прежде всего, в ядерной кардиологии) наибольшим потенциалом обладает радионуклид  $^{82}\text{Rb}$ , благодаря его сходству с физиологическим одновалентным катионом калия, который транспортируется через клеточную мембрану [24]. Он частично экстрагируется миокардом за время одного капиллярного прохода. Период полураспада  $^{82}\text{Rb}$  (1,3 мин), получаемого на радионуклидном генераторе  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ , позволяет проводить ПЭТ-исследования каждые 10 мин.

Для исследований патологических процессов с медленной фармакокинетикой, требующих длительного времени накопления РФП в очаге поражения, используются РН-метки с большим  $T_{1/2}$  [24–27]. Так,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Zr}$  и  $^{124}\text{I}$  применяются для исследований продолжительных биологических процессов с участием больших биомолекул (например, антител и их фрагментов). РФП на их основе используются для ПЭТ-визуализации и планирования радионуклидной терапии злокачественных новообразований (ЗНО).

Радионуклид  $^{64}\text{Cu}$  необычен тем, что может распадаться по трем механизмам:  $\beta^+$ ,  $\beta^-$  и ЭЗ. Эта особенность позволяет его производить как реакторным, так и циклотронным методом по (n, $\gamma$ )- и (p,n)-реакциям соответственно. Хорошо изученная координационная химия  $^{64}\text{Cu}$  позволяет использовать его для проведения реакций с целым рядом хелатных систем, обеспечивающих возможность мечения антител, протеинов, пептидов и других биологически значимых малых молекул. Этот РН обладает подходящим  $T_{1/2}$  (12,7 ч). Он может использоваться как для диагностики (визуализации гипоксии), так и для терапии, а также в качестве ПЭТ-индикатора для исследования собственного метаболизма.

Радионуклид  $^{124}\text{I}$ , благодаря своему периоду полураспада (99,6 ч), хорошо подходит для *in vivo* исследований медленно протекающих процессов накопления меченных им МКАТ в солидных опухолях. Его производство хорошо отработано. Однако он не является идеальным ПЭТ-радионуклидом вследствие того, что обладает малой составляющей позитронного излучения (22 %), высокой  $E_{\beta^+}^{\text{макс}}$  (2,13 МэВ) и высокой долей побочного  $\gamma$ -излучения (78 %). Кроме того, он характе-

ризуется повышенной радиотоксичностью и обуславливает высокую лучевую нагрузку на пациента.

В последнее время резко растет внимание к радионуклиду  $^{89}\text{Zr}$ , являющемуся идеальной меткой для ПЭТ-визуализации МКАТ, обладая для этого более подходящим по сравнению с  $^{124}\text{I}$  периодом полураспада (78,4 ч). Этот РН вследствие своих привлекательных свойств обладает большим потенциалом для широкого медицинского применения в иммуно-ПЭТ, дозиметрии *in vivo*, планировании радионуклидной терапии (РНТ). Так, при его распаде до стабильного  $^{89}\text{Y}$  испускается  $\gamma$ -излучение лишь одной энергии (909 кэВ). Эмитируемые им позитроны обладают невысокой энергией ( $E_{\beta^+}^{\text{CP}} = 395$  кэВ,  $E_{\beta^+}^{\text{макс}} = 900$  кэВ), обуславливающей малую длину их пробега в биоткани и, как следствие, высокое пространственное разрешение получаемых ПЭТ-изображений. Этот РН легкодоступен для получения на циклотроне с использованием протонов невысокой энергии и недорогого мишенного материала. В табл. 1 приведены ядерно-физические свойства наиболее важных ПЭТ-радионуклидов [3, 28–31].

Таблица 1

#### Ядерно-физические свойства основных ПЭТ-радионуклидов

| РН               | $T_{1/2}$ , ч | Тип распада (%)                             | $E_{\beta^+}^{\text{макс}}$ , МэВ | $E_{\gamma}^{\text{расп}}$ , кэВ ( $I_{\gamma}$ , %) |
|------------------|---------------|---|-----------------------------------|--|
| $^{11}\text{C}$  | 0,34          | $\beta^+$ (100)                             | 0,96                              | 511 (200)  |
| $^{13}\text{N}$  | 0,17          | $\beta^+$ (100)                             | 1,19                              | 511 (200)  |
| $^{15}\text{O}$  | 0,03          | $\beta^+$ (100)                             | 1,72                              | 511 (200)  |
| $^{18}\text{F}$  | 1,83          | $\beta^+$ (97)<br>ЭЗ (3)                    | 0,64                              | 511 (194)  |
| $^{64}\text{Cu}$ | 12,70         | $\beta^+$ (17)<br>$\beta^-$ (39)<br>ЭЗ (44) | 0,65<br>0,58                      | 511 (35)<br>1346 (0,48)                              |
| $^{68}\text{Ga}$ | 1,13          | $\beta^+$ (88)<br>ЭЗ (12)                   | 1,90                              | 511 (176)<br>1077 (3,3)                              |
| $^{82}\text{Rb}$ | 0,02          | $\beta^+$ (96)<br>ЭЗ (4)                    | 2,60; 3,38                        | 511 (192)<br>777 (15,1)                              |
| $^{89}\text{Zr}$ | 78,40         | $\beta^+$ (23)<br>ЭЗ (77)                   | 0,90                              | 511 (46)<br>909 (99)                                 |
| $^{124}\text{I}$ | 99,60         | $\beta^+$ (22)<br>ЭЗ (78)                   | 1,50; 2,13                        | 511 (45)<br>603(61), 723(10), 1691(10)               |

#### Совместные ПЭТ- и ОФЭКТ-исследования

В табл. 2 приведен перечень и ядерно-физические свойства РН двойного назначения, т.е. применяемых как в качестве позитронных эмиттеров в ПЭТ-диагностике, так и в качестве  $\gamma$ -излучателей в исследованиях методом ОФЭКТ [9, 19, 32, 33]. Энергия  $\gamma$ -излучения (сопутствующего позитронному излучению) РН, приведенных в табл. 2, позволяет их использовать и в ОФЭКТ. У некоторых из них, например,  $^{52}\text{Fe}$ , она не выходит за рамки приемлемого для ОФЭКТ диапазона (80–500 кэВ). Другие РН ( $^{62}\text{Zn}$ ,  $^{81}\text{Rb}$  и  $^{122}\text{I}$ ) при распаде эмитируют излучение с близкой к этому диапазону энергией (менее 600 кэВ).

В последнее время на практике все чаще обращаются к комбинированию позитронных эмиттеров и  $\gamma$ -эмиттеров – разных радионуклидов одного и того же элемента – в целях повышения эффективности их применения в совместных с ПЭТ диагностических ис-

Таблица 2

**Перечень и ядерно-физические свойства позитронных эмиттеров для ПЭТ и ОФЭКТ**

| РН                         | T <sub>1/2</sub> , ч | Тип распада (%)                | E <sub>β<sup>max</sup></sub> , МэВ | E <sub>γ</sub> , кэВ         |
|----------------------------|----------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| <sup>52</sup> Fe           | 8,73                 | β <sup>+</sup> (56)<br>ЭЗ (44) | 4,48                               | 511<br>169                   |
| <sup>62</sup> Cu           | 0,16                 | β <sup>+</sup> (97)<br>ЭЗ (3)  | 2,94                               | 511<br>1172                  |
| <sup>64</sup> Cu (табл. 1) |                      |                                |                                    |                              |
| <sup>62</sup> Zn           | 9,26                 | β <sup>+</sup> (16)<br>ЭЗ (84) | 0,60                               | 511<br>508, 548, 597         |
| <sup>66</sup> Ga           | 9,49                 | β <sup>+</sup> (57)<br>ЭЗ (43) | 4,15                               | 511<br>833, 1039, 2189, 2751 |
| <sup>72</sup> As           | 26,4                 | β <sup>+</sup> (88)<br>ЭЗ (12) | 2,50; 3,33                         | 511<br>630, 834              |
| <sup>86</sup> Y            | 14,74                | β <sup>+</sup> (34)<br>ЭЗ (66) | 1,22; 1,55; 1,99                   | 511<br>0,44–1,92             |
| <sup>94m</sup> Tc          | 0,87                 | β <sup>+</sup> (72)<br>ЭЗ (28) | 2,47                               | 511<br>871                   |
| <sup>122</sup> I           | 0,06                 | β <sup>+</sup> (77)<br>ЭЗ (23) | 3,12                               | 511<br>560                   |

следованиях методом ОФЭКТ, в частности, таких, как <sup>94m</sup>Tc/<sup>99m</sup>Tc и <sup>68</sup>Ga/<sup>67</sup>Ga.

**Тераностика**

ПЭТ сегодня является наилучшим методом в плане отбора пациентов для проведения РНТ и ее контроля, в т.ч., с использованием количественных измерений. Для комбинации ПЭТ-визуализации и РНТ продолжают разрабатываться, наряду с уже применяемыми на практике РН <sup>67</sup>Cu/<sup>64</sup>Cu, <sup>90</sup>Y/<sup>86</sup>Y и <sup>131</sup>I/<sup>124</sup>I, новые лечебно-диагностические радионуклидные пары [34–36]. К ним относятся как изотопы одного элемента, например, тербия (<sup>149</sup>Tb/<sup>161</sup>Tb/<sup>152</sup>Tb), скандия <sup>47</sup>Sc/<sup>43,44</sup>Sc и мышьяка (<sup>76,77</sup>As/<sup>71,72,74</sup>As), так и изотопы разных элементов, в частности, <sup>177</sup>Lu и <sup>44</sup>Sc. Меченные ими РФП, характеризуются схожей фармакокинетикой в организме, обладают большим потенциалом для развития тераностики, решающей задачи диагностики и лечения с использованием РФП, являющихся одновременно терапевтическими агентами и средством ранней диагностики. В отличие от РНД и РНТ, в тераностике используется комбинация излучений: терапевтического (α-частицы, β<sup>-</sup>-частицы или Оже-электроны) и диагностического (γ-фотоны или позитроны). Это направление медицины возникло после разработки молекулярных векторов направленной доставки лекарственных средств, меченных РН.

Наиболее подходящими и успешно применяемыми сегодня в тераностике являются молекулы пептидов. Будучи соединенными с бифункциональными хелато-рами, такими, как DOTA (тетрауксусная кислота) или DTPA (диэтилентриаминпентауксусная кислота), эти соединения могут быть помечены трехвалентными РН для применения как в терапии (<sup>90</sup>Y, <sup>153</sup>Sm, <sup>177</sup>Lu, <sup>213</sup>Bi, <sup>225</sup>Ac), так и в ПЭТ-диагностике (<sup>68</sup>Ga, <sup>44</sup>Sc, <sup>86</sup>Y, <sup>110m</sup>In). Подходящие для исследуемых процессов периоды полураспада, например, <sup>68</sup>Ga, <sup>110m</sup>In, <sup>44</sup>Sc, составляющие 1,13 ч, 1,15 ч и 3,97 ч соответственно, гарантируют качественную ПЭТ-визуализацию распределения диагностического РФП в теле больного в течение нескольких часов (<sup>68</sup>Ga) и даже одних суток (<sup>44</sup>Sc) после введения ему препарата.

Наиболее подходящей для тераностики является пара, у которой диагностический РН представляет собой другой изотоп элемента терапевтического РН (например, <sup>86</sup>Y/<sup>90</sup>Y), поскольку в этом случае можно использовать одинаковые способы производства и очистки меченных ими РФП. Но для диагностики можно использовать и РН элемента, отличного от элемента терапевтического РН, однако с тем условием, что разномеченные препараты должны обладать схожей фармакологией. Для целей тераностики применяются радионуклидные пары, состоящие из терапевтических РН таких, как <sup>90</sup>Y, <sup>153</sup>Sm, <sup>177</sup>Lu и диагностических ПЭТ-радионуклидов, в частности, <sup>68</sup>Ga, <sup>43,44</sup>Sc, <sup>110m</sup>In. В табл. 3 представлен перечень пар РН – терапевтических (РН<sub>тер</sub>) и диагностических (РН<sub>диагн</sub>), применяемых в тераностике [34–36].

**Специальные применения**

Большое значение для развития совмещенной ПЭТ/МРТ-диагностики имеют предназначенные для нее двухмодальные агенты. Так, лекарственный препарат SPION, являясь МРТ-активным агентом, при его мечении, например, позитронным эмиттером <sup>72</sup>As может успешно использоваться в совместных ПЭТ/МРТ-исследованиях [37]. Разрабатываются интеллектуальные контрастные агенты, например, путем химического связывания МРТ-контрастного агента гадолиния с медью. Кроме того, сами позитронные эмиттеры (например, <sup>51,52</sup>Mn) могут применяться в качестве контрастных агентов [38].

Вызывают немалый интерес проводимые в последнее время исследования в направлении комбинирования радиоактивности и нанотехнологии. Так, расширяется число разработок по созданию таргетных РФП для онкологии на наночастичной и биомолекулярной основе (нанотранспортеров) [39]. К наноструктурам на основе золота, двуокиси кремния и других материалов присоединяются молекулы лекарств (в частности, пептидные биорегуляторы), а также РН для их мечения такие, как <sup>72</sup>As, <sup>64</sup>Cu, <sup>89</sup>Zr. Интерес к наночастицам вызван их способностью накапливаться в ЗНО и воздействовать эмитируемым радионуклидами излучением на клеточные структуры патологического очага.

Таблица 3

**Радионуклидные пары для тераностики**

| РН <sub>тер</sub>      | T <sub>1/2</sub> , сут | РН <sub>диагн</sub>                  | T <sub>1/2</sub> , ч | β <sup>+</sup> -распад, % | Метод получения   |
|------------------------|------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------------|---|
| Изотопные заменители   |                        |                                      |                      |                           |   |
| <sup>131</sup> I       | 8,04                   | <sup>124</sup> I<br><sup>122</sup> I | 100,32<br>0,06       | 23<br>77                  | Циклотронный<br>Циклотр. / генерат. <sup>122</sup> Xe/ <sup>122</sup> I |
| <sup>67</sup> Cu       | 2,58                   | <sup>62</sup> Cu                     | 0,16                 | 98                        | Циклотр. / генерат. <sup>62</sup> Zn/ <sup>62</sup> Cu                  |
| <sup>90</sup> Y        | 2,67                   | <sup>86</sup> Y                      | 14,74                | 33                        | Циклотронный  |
| <sup>47</sup> Sc       | 3,34                   | <sup>43</sup> Sc<br><sup>44</sup> Sc | 3,89                 | 88                        | Циклотронный  |
| Неизотопные заменители |                        |                                      |                      |                           |   |
| <sup>90</sup> Y        | 2,67                   | <sup>68</sup> Ga                     | 1,13                 | 88                        | Циклотр. / генерат. <sup>68</sup> Ge/ <sup>68</sup> Ga                  |
| <sup>153</sup> Sm      | 1,95                   | <sup>44</sup> Sc                     | 3,97                 | 94                        | Циклотр. / генерат. <sup>44</sup> Ti/ <sup>44</sup> Sc                  |
| <sup>177</sup> Lu      | 6,71                   | <sup>110m</sup> In                   | 1,15                 | 62                        | Циклотр. / генерат. <sup>110m</sup> Sn/ <sup>110m</sup> In              |

#### 4. Доступность позитронных эмиттеров

Развитие ПЭТ связано с разработкой новых РФП, определяемой доступностью РН-меток, не существующих в природе в свободном виде. Чаще всего они производятся бомбардировкой стабильных ядер материала мишени высокоэнергетическими частицами, ускоренными на циклотроне, а также генераторным способом. При этом ядерный реактор крайне редко используется для производства позитронных РН.

##### 4.1. Циклотронное производство ПЭТ-радионуклидов

Циклотроны являются основными источниками получения РН для ПЭТ. На них возможно осуществить наработку позитронных эмиттеров при иницировании ядерных реакций в мишени, облучаемой ускоренными заряженными частицами (протонами (p), дейтронами (d) или альфа-частицами ( $\alpha$ )):  $^{11}\text{C}$  (p/d),  $^{13}\text{N}$  (p/d),  $^{15}\text{O}$  (p/d),  $^{18}\text{F}$  (p/d),  $^{38}\text{K}$  (p/d/ $\alpha$ ),  $^{44}\text{Sc}$  (p),  $^{52}\text{Mn}$  (p),  $^{52}\text{Fe}$  (p),  $^{62}\text{Cu}$  (p),  $^{64}\text{Cu}$  (p/d),  $^{62}\text{Zn}$  (p),  $^{68}\text{Ga}$  (p),  $^{75}\text{Br}$  (p),  $^{76}\text{Br}$  (p),  $^{81}\text{Rb}$  (p/ $\alpha$ ),  $^{86}\text{Y}$  (p),  $^{89}\text{Zr}$  (p),  $^{94\text{m}}\text{Tc}$  (p),  $^{110\text{m}}\text{In}$  (p),  $^{124}\text{I}$  (p/d) и др. При этом используются циклический ускоритель заряженных частиц, мишень высокого тока с мишенным материалом, в т.ч. из высокообогащенного изотопа, дистанционная автоматизированная система управления и специальная радиационная защита [4, 15-17, 40]. Для выделения целевого РН из облученного материала применяются методы дистилляции ( $^{124}\text{I}$  – при 750 °С), термохроматографии ( $^{94\text{m}}\text{Tc}$  – при 1090 °С), ион-обменной хроматографии ( $^{64}\text{Cu}$ ), а также метод извлечения РН растворением мишени [17].

Активность нарабатываемого на циклотроне РН возрастает с течением времени облучения мишени. Величина активности к концу времени облучения зависит от его продолжительности, количества облучаемого материала мишени, тока бомбардирующих ее заряженных частиц и поперечного сечения ядерной реакции, определяемого энергией этих частиц. РНЧ, определяемая отношением активности целевого РН к общей активности облученного мишенного материала, зависит от его химического и изотопного состава, а также от типа и тока частиц пучка, облучающего мишень, их энергии и времени облучения [4]. С целью минимизации примесей в продукте используется мишенный материал высокой чистоты, а также применяются методики химического разделения для его очистки.

Возможность иницирования того или иного типа ядерных реакций существенным образом зависит от энергии частиц, бомбардирующих мишень. Так, для каждой частицы и типа мишенного материала существует свой энергетический порог, ниже которого целевой РН не нарабатывается. В табл. 4 приведены данные из разных литературных источников, в которых используется условная классификация циклотронов по четырем уровням [41] и где показано влияние энергии протонов ( $E_p$ ) на тип иницируемых реакций и спектр нарабатываемых на них позитронных эмиттеров. Для производства одних из них, например,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ , достаточно использовать циклотроны с  $E_p \leq 20$  МэВ, а для других, в частности,  $^{52}\text{Fe}$  и  $^{72}\text{As}$ , требуются ускорители с энергией частиц 50–100 МэВ.

Таблица 4

#### Позитронные РН, нарабатываемые на циклотронах с протонным пучком

| Уровень циклотрона | $E_p$ , МэВ | Ядерные реакции              | Производимые позитронные РН  |
|--------------------|-------------|------------------------------|--|
| I                  | $\leq 10$   | (p,n), (p, $\alpha$ )        | $^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{O}$ , $^{18}\text{F}$  |
| II                 | $\leq 20$   | (p,n), (p, $\alpha$ )        | $^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{O}$ , $^{18}\text{F}$ , $^{34\text{m}}\text{Cl}$ , $^{43,44}\text{Sc}$ , $^{45}\text{Ti}$ , $^{52}\text{Mn}$ , $^{52\text{m}}\text{Mn}$ , $^{55}\text{Co}$ , $^{60}\text{Cu}$ , $^{61}\text{Cu}$ , $^{63}\text{Zn}$ , $^{64}\text{Cu}$ , $^{66}\text{Ga}$ , $^{68}\text{Ga}$ , $^{72}\text{As}$ , $^{76,77}\text{Br}$ , $^{79}\text{Kr}$ , $^{86}\text{Y}$ , $^{89}\text{Zr}$ , $^{90}\text{Nb}$ , $^{92}\text{Tc}$ , $^{94\text{m}}\text{Tc}$ , $^{110\text{m}}\text{In}$ , $^{118}\text{Sb}$ , $^{120}\text{I}$ , $^{124}\text{I}$ и др. |
| III                | $\leq 45$   | (p,pn), (p,2n), (p,3n) и др. | $^{22}\text{Na}$ , $^{30}\text{P}$ , $^{38}\text{K}$ , $^{49}\text{Cr}$ , $^{55}\text{Co}$ , $^{57}\text{Ni}$ , $^{62}\text{Cu}$ , $^{62}\text{Zn}$ , $^{71,73}\text{Se}$ , $^{75,77}\text{Br}$ , $^{77}\text{Kr}$ , $^{79}\text{Kr}$ , $^{81,82}\text{Rb}$ , $^{87}\text{Y}$ , $^{94\text{m}}\text{Tc}$ , $^{123}\text{Xe}$ и др.   |
| IV                 | $\leq 200$  | (p,4n), (p,5n) и др.         | $^{22}\text{Na}$ , $^{52}\text{Fe}$ , $^{72}\text{As}$ , $^{77}\text{Kr}$ , $^{81}\text{Rb}$ , $^{82}\text{Sr}$ , $^{120}\text{I}$ , $^{122}\text{I}$ , $^{123}\text{Xe}$ , $^{128}\text{Cs}$ и др.  |

#### Традиционные радионуклиды

Производимые в настоящее время на циклотроне РН для ПЭТ находятся на разных уровнях их практического применения. Наиболее отработанным в настоящее время является производство широко используемых в ПЭТ радионуклидов  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  [15]. Сечения ядерных реакций для их производства очень сильно зависят от энергии бомбардирующей мишень частиц. Поэтому для достижения максимального выхода продукта актуален вопрос выбора их энергии. В табл. 5 представлена информация о ядерных реакциях, используемых для производства традиционных РН для ПЭТ, а также данные об обогащении используемого при этом мишенного материала, энергии протонного пучка и выхода продуктов реакций [16]. Для циклотронной наработки таких РН с требуемыми активностями по (p,n)- и (p, $\alpha$ )-реакциям могут применяться протонные пучки с  $E_p$  до 20 МэВ, мишени, эксплуатируемые при токах пучка протонов ( $I_p$ ) до 300 мкА, а также одновременное облучение двух мишеней.

Получение наиболее часто применяемого в ПЭТ радионуклида  $^{18}\text{F}$  в виде  $^{18}\text{F-F}^-$ , используемого для нуклеофильного мечения препаратов, осуществляется в ядерных реакциях  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  или  $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ . Для иницирования наиболее часто применяемой первой реакции используют протоны с энергией 11–18 МэВ, обогащенная по изотопу  $^{18}\text{O}$  вода со степенью обогащения 85–99 % и мишень высокого давления с объемом

Таблица 5

#### Параметры циклотронного производства основных ПЭТ-радионуклидов

| РН              | $T_{1/2}$ , мин | Ядерная реакция                         | Обогащение мишенного материала, % | $E_p$ , МэВ | Выход продукта, мКи /мкА |
|-----------------|-----------------|---|-----------------------------------|-------------|--------------------------|
| $^{11}\text{C}$ | 20,4            | $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$  | 99,6                              | 12          | 100                      |
|                 |                 | $^{11}\text{B}(p,n)^{11}\text{C}$       | 80,3                              | 8–20        | 40                       |
|                 |                 | $^{10}\text{B}(d,n)^{11}\text{C}$       | 19,7                              | 7           | 10                       |
| $^{13}\text{N}$ | 10,0            | $^{12}\text{C}(d,n)^{13}\text{N}$       | 98,9                              | 2–6         | 50                       |
|                 |                 | $^{13}\text{C}(p,n)^{13}\text{N}$       | 1,1                               | 5–10        | 115                      |
|                 |                 | $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$  | 99,8                              | 8–18        | 65                       |
| $^{15}\text{O}$ | 2,0             | $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$       | 99,6                              | 6–8         | 27                       |
|                 |                 | $^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$       | 0,36                              | 10–15       | 47                       |
|                 |                 | $^{16}\text{O}(p,pn)^{15}\text{O}$      | 99,8                              | > 26        | 25                       |
| $^{18}\text{F}$ | 109,8           | $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ | 0,2                               | 8–17        | 180                      |
|                 |                 | $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$       | 90,5                              |             | 82                       |

0,1–4 мл. Конструкции мишеней различаются для разных типов циклотронов и энергий протонов и могут влиять на выход продукта. При облучении в течение 2 ч обогащенной по изотопу  $^{18}\text{O}$  воды (со степенью обогащения 98 %) на двух мишенях протонным пучком с  $E_{\text{п}} = 18$  МэВ и  $I_{\text{п}} = 150$  мкА активность производимого продукта в мишени большого объема может достигать 590 ГБк. При иницировании реакции  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  протонами с энергией 11 МэВ и 18 МэВ продукт  $^{18}\text{F-F}^-$  получают с  $A_{\text{г}}$ , составляющей 370 ГБк/мкмоль [2] и 11–5100 ГБк/мкмоль [4] (в зависимости от содержания носителя  $^{19}\text{F}_2$  в мишени) соответственно. Величина  $A_{\text{г}}$  может снижаться из-за высокой химической активности  $^{18}\text{F}$  при его взаимодействии с материалом тела мишени и образованием носителя  $^{19}\text{F}_2$  [31].

Радионуклид  $^{18}\text{F}$  в виде газа  $^{18}\text{F-F}_2$ , используемого для электрофильного мечения препаратов, чаще получают при облучении протонами газообразного мишенного материала  $^{18}\text{O-O}_2$ . В результате последующего охлаждения облученного  $^{18}\text{O-O}_2$  при температуре жидкого азота наработанный  $^{18}\text{F}$ -фтор остается в адсорбированном состоянии на стенках мишени и затем собирается при ее промывке смесью газов из нерадиоактивного  $^{19}\text{F}_2$  (1 %) в качестве носителя и Kr (либо Ne). Нарбатываемая мольная активность продукта  $^{18}\text{F-F}_2$  (37–370 МБк/мкмоль) зависит от количества примесного газа-носителя  $^{19}\text{F}_2$  [4].

Для получения радионуклида  $^{11}\text{C}$  чаще всего используется реакция  $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ , иницируемая пучком протонов с энергией, как правило, не менее 10–12 МэВ. В качестве газового мишенного материала применяется чистый азот  $\text{N}_2$  (с природным содержанием  $^{14}\text{N}$ , равным 99,6 %) с малой примесью кислорода (0,5–1 %). Образующийся в этой реакции углерод ( $^{11}\text{C}$ ) стабилизируется в виде  $^{11}\text{C-CO}$  и  $^{11}\text{C-CO}_2$ . Газ  $^{11}\text{C-CO}_2$  вымораживается в охлаждаемой жидким азотом ловушке, из которой затем собирается путем ее нагрева либо промывки гелием. Мольная активность  $^{11}\text{C}$ , получаемого из природного  $\text{N}_2$  в реакции  $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ , резко возрастает при использовании  $\text{N}_2$  высокой чистоты вместо смеси  $\text{N}_2$  с  $\text{O}_2$ . Однако и в этом случае не удается получить соединения, меченные  $^{11}\text{C}$ , разбавленные  $^{12}\text{C}$  менее, чем в 2 тыс. раз, т.е. с мольной активностью, не превышающей 740 ГБк/мкмоль [19]. При  $E_{\text{п}} \sim 18$  МэВ активность нарабатываемого за 30 мин продукта составляет 110 ГБк, а его РНЧ = 99,9 %. При его восстановлении образуется предшественник метан, используемый для радиомечения препаратов. При добавлении в мишенный материал вместо кислорода 5 %  $\text{H}_2$  производится  $^{11}\text{C-CH}_4$  с активностью 37 ГБк.

Радионуклид  $^{13}\text{N}$  может производиться при облучении дейтронами с энергией 6–7 МэВ мишенного материала  $\text{Al}_4\text{C}_3$  или метана по реакции  $^{12}\text{C}(d,n)^{13}\text{N}$  или протонами по реакции  $^{13}\text{C}(p,n)^{13}\text{N}$ . Однако чаще всего для производства  $^{13}\text{N}$  используется чистая вода  $\text{H}_2\text{O}$  (с природным содержанием кислорода  $^{16}\text{O}$ , равным 99,8 %), помещаемая в титановую мишень и бомбардируемая протонным пучком с энергией 8–18 МэВ. В этом случае иницируется ядерная реакция  $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$  с образованием  $^{13}\text{N}$  в составе ионов нитратов и нитритов, используемых далее для получения  $^{13}\text{N}$ -аммония. При

добавлении в мишенный материал реагентов (спиртов, водорода или метана) и проведении реакции восстановления возможно прямое получение продукта в виде  $^{13}\text{N-NH}_3$  с активностью до 15 ГБк при облучении протонами с  $E_{\text{п}} \sim 18$  МэВ в течение 15 мин.

Производство радионуклида  $^{15}\text{O}$  осуществляют в основном по реакциям  $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$  и  $^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$  при облучении дейтронами с энергией 8–10 МэВ и протонами с энергией 10–12 МэВ мишенного материала из чистого природного азота и азота, обогащенного по  $^{15}\text{N}$  соответственно. Нарбатываемый продукт стабилизируется в формах  $^{15}\text{O-O}_2$  (при прямом получении),  $^{15}\text{O-CO}_2$  и  $^{15}\text{O-CO}$  (при пропускании  $^{15}\text{O-O}_2$  через активированный уголь, нагретый до температуры 1000 °С), а также в виде  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ . Для производства  $^{15}\text{O}$  в виде газа  $^{15}\text{O-O}_2$  может использоваться смесь газов азота  $^{14}\text{N}$ , обогащенного по  $^{15}\text{N}$ , и кислорода (2,5 %). При облучении мишени протонами в течение 10 мин и последующем нагреве образующегося  $^{15}\text{O}$  с  $\text{H}_2$  выход продукта в виде  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  составляет  $\sim 40$  ГБк.

### Экспериментальные радионуклиды

Целый ряд циклотронных позитронных эмиттеров сегодня находится в стадии разработки в качестве экспериментальных РН для ПЭТ ( $^{124}\text{I}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{43,44}\text{Sc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  и др.). Для них получены фундаментальные данные, в частности, измерены поперечные сечения ядерных реакций, показана возможность реализации производственной технологии, установлен выход и РНЧ продукта, продемонстрированы различные применения [14, 42, 59].

В настоящее время производство  $^{124}\text{I}$  (в т.ч. коммерческое) является одним из наиболее освоенных радионуклидных производств. Оно осуществляется на циклотронах с энергией протонов 10–18 МэВ по реакции  $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$  при использовании обогащенной по  $^{124}\text{Te}$  мишени (в форме оксида). Выход  $^{124}\text{I}$  при облучении мишени  $\text{TeO}_2$ , обогащенной по  $^{124}\text{Te}$ , протонами с  $E_{\text{п}} < 20$  МэВ составляет 21 МБк/мкА·ч [27, 43].

Для производства другого радионуклида  $^{89}\text{Zr}$  достаточно использовать медицинский циклотрон и мишень в виде фольги из природного  $^{89}\text{Y}$  (0,1 мм). Этот РН получают по реакции  $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$  со средним выходом 49 МБк/мкА·ч [42] и РНЧ более 99,99 % [44, 45]. При этом мишенный материал не требует обогащения и регенерации после облучения.

Радионуклид  $^{64}\text{Cu}$  может быть получен по ядерной реакции  $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$  [46] при облучении обогащенного  $^{64}\text{Ni}$  протонами с энергией 9–12 МэВ. Конечный продукт нарабатывается с высоким средним выходом 304 МБк/мкА·ч [42].

Относительно невысокая энергия протонов (9–14 МэВ) требуется и для производства  $^{86}\text{Y}$ . Его получают облучением мишенного материала  $^{86}\text{SrCO}_3$  на подложке из Al по реакции  $^{86}\text{Sr}(p,n)^{86}\text{Y}$ . При облучении обогащенного мишенного материала протонами с  $E_{\text{п}} = 13$  МэВ выход  $^{86}\text{Y}$  может достигать более 14 МБк/мкА·ч [42].

Радионуклид  $^{44}\text{Sc}$  может также быть получен на медицинском циклотроне по реакции  $^{44}\text{Ca}(p,n)^{44}\text{Sc}$  с использованием в качестве мишенного материала высокообогащенного порошка  $^{44}\text{CaCO}_3$ . Максимум поперечного сечения этой реакции достигается

при  $E_{\pi} = 11$  МэВ, а РНЧ составляет более 99 % при  $E_{\pi} = 9$  МэВ. Продукт с активностью 1,9 Гбк получают при облучении 10 мг порошка с обогащением 97 % в течение 90 мин при  $I_{\pi} = 50$  мкА [42].

Перспективной является установленная возможность прямого получения на циклотроне радионуклида  $^{68}\text{Ga}$  высокой чистоты по реакции  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$ . Такая возможность продемонстрирована в процессе облучения раствора нитрата высокообогащенного  $^{68}\text{Zn}$  в азотной кислоте протонным пучком с  $E_{\pi} = 14$  МэВ [47]. Радионуклид  $^{43}\text{Sc}$  может быть получен на циклотроне с протонным или дейтронным пучком по реакциям  $^{43}\text{Ca}(p,n)^{43}\text{Sc}$  и  $^{42}\text{Ca}(d,n)^{43}\text{Sc}$  соответственно, однако стоимость используемых при этом обогащенных кальциевых мишеней достаточно высока. Значимая для медицинских применений активность  $^{43}\text{Sc}$  может быть произведена при облучении природного  $\text{CaCO}_3$   $\alpha$ -излучением по реакции  $^{40}\text{Ca}(p,n)^{43}\text{Sc}$  [48]. Радионуклид  $^{73}\text{Se}$  получают при облучении мишени  $^{75}\text{As}$  протонами с  $E_{\pi} \geq 40$  МэВ по реакции  $^{75}\text{As}(p,3n)$  [49].

Ряд РН может быть получен как циклотронным методом, так и генераторным методом. К таким РН относятся  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{52\text{m}}\text{Mn}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{110\text{m}}\text{In}$ ,  $^{122}\text{I}$ .

#### 4.2. Генераторное производство ПЭТ-радионуклидов

Радионуклидные генераторы играют заметную роль в производстве РН для ПЭТ:  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{52\text{m}}\text{Mn}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{72}\text{As}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{110\text{m}}\text{In}$ ,  $^{118}\text{Sb}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{128}\text{Cs}$ ,  $^{134}\text{La}$ ,  $^{140}\text{Pr}$ . Хотя известно немало радионуклидных пар, квалифицированных в качестве генераторных систем, сегодня лишь немногие из них применяются в рутинной медицинской практике ( $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  и  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ ). Ряд других пар, например,  $^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$ ,  $^{128}\text{Ba}/^{128}\text{Cs}$ ,  $^{52}\text{Fe}/^{52\text{m}}\text{Mn}$ ,  $^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$ , чаще применяются в генераторах, предназначенных для проведения научных ПЭТ-исследований [50]. Степень практического применения генераторных РН определяется двумя наиболее важными факторами – их доступностью и стоимостью. Ключевыми особенностями генераторов являются их существенно меньшая по сравнению с циклотроном стоимость, удобство получения целевого РН вдали от места наработки материнского РН, а также доступность конечного продукта с высокой удельной активностью и без носителя.

В генераторе материнский РН с периодом полураспада  $T_{1/2, \text{M}}$  распадается, образуя дочерний РН с периодом полураспада  $T_{1/2, \text{D}}$ , активность которого увеличивается с течением времени. Возможно проведение многократных выделений дочернего РН, поскольку после каждого выделения активность дочернего РН вновь нарастает. С этой целью используются такие способы, как сублимация, термохроматографическое выделение, жидкостная, твердофазная экстракция и адсорбционная хроматография на колонках, осаждение при добавлении реагента, электроосаждение [50]. Процесс выделения должен быть быстрым, легко управляемым, обеспечивать получение дочернего РН с приемлемым выходом, чистотой и в химической форме, требуемой для радиомечения широкого класса молекул.

Одним из серийно выпускаемых является генератор  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  [11, 36, 50]. Он используется для получения  $^{68}\text{Ga}$ , спектр применений которого стремительно рас-

ширяется как для ПЭТ-диагностики, так и для планирования РНТ (в концепции тераностики). В нем чаще всего используется сорбент из двуокиси титана, модифицированной 4–8 % двуокиси Zr, и элюент низкой кислотности (0,1M HCl). РНЧ продукта превышает 99,9 %, радиохимическая чистота составляет более 95 %, активность элюируемого  $^{68}\text{Ga}$  – до 3 Гбк. Стеклообразная колонка генератора размещается в радиационно-защитном вольфрамовом корпусе. Элюат на его выходе содержит значительное количество долгоживущего РН  $^{68}\text{Ge}$  ( $T_{1/2, \text{M}} = 271$  сут), доля которого в продукте составляет  $(1-5) \cdot 10^{-3}$ /МБк. Величины выхода  $^{68}\text{Ga}$ , составляющего более 70 %, и его удельной активности не достигают своих теоретических максимальных величин из-за присутствия в этом РН металлических примесей Zn, Ti, Fe. Максимум генерируемой активности  $^{68}\text{Ga}$  достигается через 14,1 ч, на практике может проводиться до трех элюирований  $^{68}\text{Ga}$  в день. Период использования генератора составляет 12 мес. Материнский РН  $^{68}\text{Ge}$  производится на циклотроне с  $E_{\pi} \geq 30$  МэВ по реакции  $^{69}\text{Ga}(p,2n)^{68}\text{Ge}$ .

Другой промышленный генератор  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  [12, 24, 50], применяемый для производства  $^{82}\text{Rb}$ , характеризуется более ограниченным использованием (в кардиологии). Это связано с труднодоступностью материнского РН  $^{82}\text{Sr}$  высокой требуемой чистоты, получаемого на циклотроне с  $E_{\pi} \geq 50$  МэВ по реакции  $^{85}\text{Rb}(p,4n)^{82}\text{Sr}$ , высокой стоимостью и необходимостью ежемесячной замены. В этом генераторе используются синтетические смолы и неорганические ионообменники такие, как  $\text{ZrO}_2$ . Материнский радионуклид  $^{82}\text{Sr}$  ( $T_{1/2, \text{M}} = 25,6$  сут) может загружаться в колонку с активностью  $A_{\text{M}} = 3,3-5,6$  Гбк. Элюирование производится 2 % раствором NaCl. В настоящее время изготавливаются коммерческие генераторы с активностью продукта  $^{82}\text{Rb}$  до 3,7 Гбк, выходом до 10–40 % и содержанием примесного  $^{82}\text{Sr}$  в продукте  $10^{-6}$  % на 1 мл.

Целый ряд других генераторов представляет значительный потенциал для дальнейшего развития ПЭТ, в частности,  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ ,  $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$  и  $^{110}\text{Sn}/^{110\text{m}}\text{In}$ .

Генератор  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  по сравнению с генератором  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  обеспечивает получение более долгоживущего дочернего РН, пригодного для продолжительных ПЭТ-измерений при решении задач тераностики [50, 51]. При этом величина  $T_{1/2, \text{M}}$   $^{44}\text{Ti}$  существенно больше, чем  $T_{1/2, \text{M}}$   $^{68}\text{Ge}$ , и составляет более 60 лет. При элюировании с использованием HCl или HCl/H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> достигаемая в 20 мл элюата активность  $^{44}\text{Sc}$  равна 180 МБк. Обеспечиваемая при этом малая активность примесного  $^{44}\text{Ti}$  (менее 10 Бк) делает продукт пригодным для радиомечения. Производство материнского РН  $^{44}\text{Ti}$  по реакции  $^{48}\text{Ti}(p,2n)^{44}\text{Ti}$  требует применения циклотрона с  $E_{\pi} \geq 30$  МэВ и длительного облучения мишени (400 ч) при  $I_{\pi} = 200$  мкА. При этом выход продукта составляет всего 185 МБк, что достаточно для изготовления лишь одного генератора.

Генератор  $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$  применяется для производства  $^{62}\text{Cu}$ , используемого в исследованиях гипоксии биотканей и опухолей. Материнский РН  $^{62}\text{Zn}$  производится на циклотроне с  $E_{\pi} \sim 30$  МэВ по реакции  $^{64}\text{Zn}(p,x)^{62}\text{Zn}$ . Дочерний РН элюируется в анион-обменной колонке ге-

нератора с применением 2М HCl. Малая величина  $T_{1/2,м}$   $^{62}\text{Zn}$  (9,26 ч) требует для его клинических применений ежедневных поставок этого генератора.

В генераторе  $^{110}\text{Sn}/^{110m}\text{In}$  получают изотопно-чистый  $^{110m}\text{In}$  при элюировании в колонке 1 мл 0,02М HCl. Позитронный эмиттер  $^{110m}\text{In}$  может применяться для количественных ПЭТ-исследований совместно с аналогами соединений, используемыми в ОФЭКТ (мечеными  $^{111}\text{In}$ ). Недостатком этого генератора является сравнительно небольшой период полураспада, используемого в нем материнского РН (4,1 ч).

### 5. Перспективы развития радионуклидного обеспечения ПЭТ

В основе применений РН лежат данные по их радиоактивному распаду. Невозможность решения расширяющегося числа задач ПЭТ-визуализации только с помощью уже используемых  $\beta^+$ -излучателей делает актуальной потребность разработки новых РН [52]. Они будут перспективны для применения в ПЭТ, если [6]:

- обладают конкурентоспособной себестоимостью и подходящими свойствами распада для обеспечения приемлемого качества изображения и низкой радиационной нагрузки;
- могут быть произведены с активностью в одном цикле облучения  $\gg 1$  Ки и химической и радиохимической чистотой на уровне более 99 %;
- производятся с использованием хорошо отработанных мишеней и мишенной химии в части выделения продукта и восстановления мишенного материала;
- стоимость производства РН оказывается значительно ниже 10 евро/мКи.

Заметную роль в мотивации дальнейшего развития циклотронного производства РН для ПЭТ, достигшего уровня совершенствования, играет установленная возможность синтеза РФП, меченных РН с долгим периодом биологического полувыведения [25, 34, 43, 51]. Сегодня требуется дальнейшая разработка РН – меток РФП, используемых для диагностики НЭО и планирования РНТ ( $^{68}\text{Ga}$ ), радиоиммунной терапии и отбора пациентов для нее, дозиметрии *in vivo* ( $^{124}\text{I}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ), исследования гипоксии и перфузии ( $^{64}\text{Cu}$ ), планирования РНТ ( $^{86}\text{Y}$ ,  $^{43,44}\text{Sc}$ ), исследования фармакокинетики нанотел, полимеров, антител ( $^{90}\text{Nb}$ ).

Ожидается, что в будущем лидерами в мечении препаратов для ПЭТ будут  $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  и  $^{89}\text{Zr}$ . При этом РФП на основе  $^{68}\text{Ga}$  смогут стать в ряде случаев лучшей альтернативой препаратам, меченым  $^{18}\text{F}$  [8, 53]. В пользу разработки новых препаратов на основе  $^{68}\text{Ga}$  говорят и ставшие коммерчески доступными наборы реагентов для них, а также активно разрабатываемое его производство не только на радионуклидном генераторе, но и на циклотроне. К препаратам, обладающим в ПЭТ-исследованиях НЭО более высокой чувствительностью и специфичностью, относятся пептиды, меченные  $^{68}\text{Ga}$ :  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC [54].

Прогнозируется снижение роли  $^{124}\text{I}$  из-за дорогостоящей его химической обработки и сравнительно большой дозовой нагрузки на пациента. Радионуклид  $^{89}\text{Zr}$  призван заменить  $^{124}\text{I}$ , сопутствующее жесткое

$\gamma$ -излучение которого создает проблемы в его клиническом использовании. Используемый в ПЭТ позитронный эмиттер  $^{89}\text{Zr}$  может найти свое практическое применение и в РНТ.

Перспективными для ПЭТ остаются радионуклиды  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{43,44}\text{Sc}$ , хотя оптимальные молекулы для радиомечения ими пока не определены. Радионуклиды  $^{43,44}\text{Sc}$  имеют большой потенциал для тераностики в паре с  $^{47}\text{Sc}$ . Так,  $^{44}\text{Sc}$  характеризуется высокой долей распада по механизму  $\beta^+$  (94 %), а  $^{43}\text{Sc}$  демонстрирует свойства, подобные свойствам  $^{44}\text{Sc}$ , но обладает побочным  $\gamma$ -излучением с меньшей энергией (373 кэВ), обеспечивая низкую лучевую нагрузку на пациента. Кроме того,  $^{43}\text{Sc}$  имеет в  $\sim 3$  раза больший  $T_{1/2}$ , чем  $^{68}\text{Ga}$ , и способен заменить  $^{68}\text{Ga}$  в ПЭТ-диагностике и планировании пептид-рецепторной терапии с  $^{177}\text{Lu}$ - и  $^{90}\text{Y}$ -DOTA радиобиоконъюгатами. Однако широкое применение генераторного РН  $^{44}\text{Sc}$  ограничивается проблемами производства требуемой активности материнского РН  $^{44}\text{Ti}$  [50].

Найдут свое дальнейшее развитие комбинированные  $\gamma$ - и позитронные РН. Так, циклотронный РН  $^{43}\text{Sc}$  способен оказаться полезным как для ПЭТ, так и для ОФЭКТ.

Полученные в последнее время гидролитически стабильные соединения позитронного эмиттера  $^{45}\text{Ti}$ , обладающего привлекательными характеристиками ( $T_{1/2} = 3$  ч,  $I_{\beta^+} = 85$  %,  $E_{\beta^+}^{ср} = 0,44$  МэВ, пренебрежимо малая составляющая  $\gamma$ -излучения), открывают дорогу для его более широкого применения в ПЭТ. Ранее такое использование ограничивалось склонностью соединений  $\text{Ti(IV)}$  к гидролизу, что затрудняло мечение этим РН препаратов и исключало возможность использования  $^{45}\text{Ti}$  в биоконъюгатной химии [55].

Радионуклидная пара  $^{68}\text{Ga}$  и  $^{177}\text{Lu}$  успешно применяются в мире для диагностики и лечения рака предстательной железы ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA/ $^{177}\text{Lu}$ -PSMA [56]), а также для диагностики и рецепторно-таргетной терапии НЭО ( $^{68}\text{Ga}$ -/ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TOC/DOTA-TATE [35]).

Циклотронное производство РН развивается по трем направлениям: исследование радиоактивного распада ядер, разработка высокоточных мишенных систем для промышленного производства РН, совершенствование методов выделения РН из обученного материала и гарантия качества. В этой связи активно проводятся исследования по разработке конструкций мишеней, мишенных материалов, мишенной химии. Так, продолжается совершенствование мишеней для производства  $^{18}\text{F}$ . Надежная его наработка с низким расходом мишенного материала реализовано на новой  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  мишени конической формы при ее облучении протонами с  $E_{п} \sim 18$  МэВ и  $I_{п} > 100$  мкА [57]. В частности, показано, что на мишени с объемом воды 4 мл при давлении 143 бар и  $I_{п} = 145$  мкА нарабатываемая активность может достигать 660 ГБк. Для промышленного производства  $^{18}\text{F}$  продемонстрирована также высокая эффективность сферической водной мишени [58].

В целях производства экспериментальных РН разрабатываются мишени на основе сплавов и бинарных соединений (например,  $\text{Al}_2^{124}\text{Te}_3$  и  $\text{Cu}_3^{75}\text{As}$ , используемых для производства  $^{124}\text{I}$  и  $^{75}\text{Se}$  соответственно), а так-

же жидких растворов, в частности,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \times 4\text{H}_2\text{O}$  [59]. Так, в работе [60] представлены многообещающие результаты по циклотронному производству радиометаллов при облучении протонами с  $E_p = 13$  МэВ жидких растворов с высокой концентрацией нитратов Zn, Y, Ca, Sr или гептамолибдата аммония (природного содержания) и по технологиям их выделения из облученного материала. Выход радиометаллов  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{94\text{m}}\text{Tc}$  составляет 141 МБк/мкА, 360 МБк/мкА, 4,6 МБк/мкА, 31 МБк/мкА и 40 МБк/мкА соответственно.

Достижимые токи на жидких мишенях циклотрона, предназначенных для производства  $^{18}\text{F}$ , сегодня уже могут превышать 1000 мкА [49]. В этой связи остается актуальной задача определения энергетического диапазона циклотрона и токов его мишеней, являющихся наилучшим компромиссом для производства РН для ПЭТ.

Одной из важных целей развития генераторного производства РН для ПЭТ является производство радионуклидных генераторов  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{86}\text{Y}$  и наборов реагентов к ним.

### Заключение

Сфера и объем применения ПЭТ-радионуклидов постоянно расширяются. К настоящему времени радионуклидное обеспечение ПЭТ достигло высокого уровня развития, при этом существует постоянная необходимость в постоянном совершенствовании технологий

производства РН циклотронным и генераторным методами. Так, существует потребность в дальнейшей разработке производства позитронных эмиттеров для рутинного использования в тераностике ( $^{124,122}\text{I}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{43,44}\text{Sc}$ ,  $^{110\text{m}}\text{In}$ ), РН двойного назначения – для ПЭТ и ОФЭКТ ( $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{62,64}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{81}\text{Rb}$ ,  $^{72}\text{As}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{94\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{122}\text{I}$ ), для ПЭТ и МРТ ( $^{72}\text{As}$ ,  $^{51,52}\text{Mn}$ ), а также РН для меченых наночастиц ( $^{72}\text{As}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ). Уровень удовлетворения этой потребности во многом будет определяться темпами разработок новых технологий и оборудования, используемых в циклотронном и генераторном методах производства РН. Актуальной остается задача оптимизации процессов производства как традиционно используемых в ПЭТ  $\beta^+$ -излучателей  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ , так и активно развиваемых экспериментальных РН для ПЭТ  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{43,44}\text{Sc}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{73}\text{Se}$ ,  $^{90}\text{Nb}$ ,  $^{45}\text{Ti}$ . Эта задача решается в направлении максимального увеличения выхода продукта, снижения до минимума уровня нежелательных примесей в нем, а также снижения стоимости его производства.

Статья подготовлена в рамках Государственного задания № 26.13330.2019/13.1 Министерства образования и науки Российской Федерации

**Для цитирования:** Хмелев А.В. Анализ состояния радионуклидного обеспечения позитронной эмиссионной томографии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 70–81.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-70-81

Review

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 6. P. 70–81

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-70-81

## Analysis of Positron Emission Tomography Providing with Radionuclides

A. V. Khmelev

Federal Research Center for Project Evaluation and Consulting Services, Moscow, Russia. E-mail: ale-khmelev@yandex.ru  
A.V. Khmelev – Chief Researcher, Dr. Sci. Phys.-Math., Prof.

### Content

#### Introduction

1. General requirements to PET-radionuclides
2. Parameters of radionuclide ranging for application in PET
3. Positron emitters for different applications. Selection criteria
  - PET-studies
  - Joint PET- and SPECT-studies
  - Theranostics
  - Special applications
4. Availability of positron emitters
  - 4.1. Cyclotron production of PET-radionuclides
    - Conventional radionuclides
    - Radionuclides under development
  - 4.2. Production of PET-radionuclides on radionuclide generators
5. Future development of PET providing with radionuclides

#### Conclusion

**Key words:** PET, positron emitters, activity, cyclotron, radionuclide generator

Article received: 28.01.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

### REFERENCES

1. Townsend DW, Carney JPI, Yap JT and Hall NC. PET/CT today and tomorrow. J Nucl Med. 2004;45(1):4S-14S.
2. Saha GB. Basics of PET Imaging. Physics, chemistry and regulation. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer; 2010. 241 p.
3. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in nuclear medicine. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2012. 523 p.
4. Khmelev V. Positron emission tomography: physical and technical aspects. Moscow: Trovant; 2016. 336 p. (In Russian).
5. Chart of the Nuclides. Available from: <http://www.nndc.bnl.gov>
6. Zimmermann RG. Why are investors not interested in my radio-tracer? The industrial and regulatory constraints in the development of radiopharmaceuticals. Nucl Med Biol. 2013;40:155-66.
7. Kostylev VA, Narkevich BYa. Medical Physics. Moscow: Meditsina; 2008. 460 p. (In Russian).
8. Nuclear Physics for Medicine. Chapter III. Radioisotope production. Ed. by F Azaiez, A Bracco, J Dobeš, A Jokinen, G-E Körner, A Maj, A Murphy, P Van Duppen. Strasbourg: European Science Foundation. 2015. 156 p.
9. Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods. Technical Report № 468. Vienna: IAEA. 2009.
10. Geworski L, Knoop BO, de Cabrejas ML, Knapp WH, Munz DL. Recovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study. Eur J Nucl Med. 2000;27(2):161-9.
11. Rosch F, Knapp FF (Russ). Radionuclide generators. In: Handbook of Nuclear Chemistry. V.4. Ed. by A Vértes, S Nagy, Z Klencsár, RG Lovas, F Rösch. Berlin: Springer. 2011: 1935-76.

12. Shimchuk GrG, Shimchuk GG, Kutuzov SG, et al. Automated generator system of clinical application for bolus and long-term injections of chloride  $^{82}\text{Rb}$ . *Medical Physics*. 2013;(2):67-75. (In Russian).
13. Miller PW, Nicholas J, Long NJ, Gee AD. Synthesis of  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  and  $^{13}\text{N}$  radiolabels for positron emission tomography. *Angew Chem Int Ed*. 2008;47(47):8998-9033.
14. Beyer G-J, Comor JJ. The potential of PET cyclotron installations for the production of uncommon positron emitting isotopes. In: *Int Conf Clin PET and Molecular Nucl Med*. 2007 Nov 10–14; Bangkok: 2007; 54-55.
15. Papash A, Alenitsky Yu. On commercial H– cyclotrons up to 30 MeV energy range for production of medicine isotopes. *Problems Atomic Sci. and Technol*. 2008;(5):143-5.
16. Schmor PW. Review of cyclotrons used in the production of radioisotopes for biomedical applications. In: *Proceedings of Cyclotrons 2010*. Lanzhou: 2010. 419-24.
17. Qaim SM. Cyclotron production of medical radionuclides. In: *Handbook of Nuclear Chemistry*. V. 4. Editors A Vértes, S Nagy, Z Klencsár, RG Lovas, F Rösch. Berlin: Springer. 2011. 1903-1933.
18. Kodina GE, Krasikova RN. Methods of production of radiopharmaceuticals and radionuclide generators for nuclear medicine. Moscow: MEI Publishing House; 2014. 282 p. (In Russian).
19. Khmelev AV. Nuclear medicine: physics, equipment, technologies. Moscow: NRNU MEPhI; 2018. 440 p. (In Russian).
20. Antoni G, Kihlberg T, Langstrom B.  $^{11}\text{C}$ : labeling chemistry and labeled compounds. In: *Handbook of Nuclear Chemistry*. V. 4. Editors A Vértes, S Nagy, Z Klencsár, RG Lovas, F Rösch. Berlin: Springer. 2011. 1977-2021.
21. Ross TL, Wester HJ.  $^{18}\text{F}$ : labeling chemistry and labeled compounds. In: *Handbook of Nuclear Chemistry*. V. 4. Editors A Vértes, S Nagy, Z Klencsár, RG Lovas, F Rösch. Berlin: Springer. 2011. 2022-71.
22. Kilian K.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA and analogs: current status and future perspectives. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014;19(L):S13-S21.
23. Velikyan I. Positron emitting [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-based imaging agents: chemistry and diversity. *Med Chem*. 2011;7(5):345-79.
24. Davidson CD, Phenix CP, Tai TC, Khaper N, Lees SJ. Searching for novel PET radiotracers: imaging cardiac perfusion, metabolism and inflammation. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8(3):200-27.
25. Severin GW, Engle JW, Nickles RJ, Barnhart TE.  $^{89}\text{Zr}$  radiochemistry for PET. *Med Chem*. 2011;7(5):389-94.
26. Walther M, Gebhardt P, Grosse-Gehling P, et al. Implementation of  $^{89}\text{Zr}$  production and in vivo imaging of B-cells in mice with  $^{89}\text{Zr}$ -labeled anti-B-cell antibodies by small animal PET/CT. *Appl Rad Isot*. 2011;69:852-7.
27. Koehler L, Gagnon K, McQuarrie S, Wuest F. Iodine-124: a promising positron emitter for organic PET chemistry. *Molecules*. 2010;15:2686-718.
28. Stocklin G, Pike VW. *Radiopharmaceuticals for positron emission tomography: methodological aspects*. New York; 1993. 178 p.
29. Dmitriev SN, Zaitseva NG, Ochkina AV. Radionuclides for nuclear medicine and ecology. Dubna UINR; 2001. 103 p. (In Russian).
30. Chopra D. Radiolabeled nanoparticles for diagnosis and treatment of cancer. In: *Radioisotopes – applications in bio-medical science*. Chapter 11. Ed. N. Singh. 2011: available from: <http://www.intechopen.com/books/radioisotopes-applications-in-bio-medical-science/radiolabeled-nanoparticles-for-diagnosis-and-treatment-of-cancer>.
31. Veryevkin AA, Stervoedov NG, Kovtun GP. Production and application short lived and ultra-short lived isotopes in medicine. *Reporter of Kharkiv University*. 2006;(746):54-64. (In Russian).
32. Kurenkov NV, Shubin YN. Radionuclides in nuclear medicine. *Medical Radiology*. 1996;41(5):54-63. (In Russian).
33. Narkevich BYa. Single photon emission computer tomography with positron emitting radiopharmaceuticals: status and growth area. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2000;45(6):56-63. (In Russian).
34. Rosch F, Baum RB. Generator-based PET radiopharmaceuticals for molecular imaging of tumors: on the way to theranostics. *Dalton Transactions*. 2011; 40(23):6104-11.
35. Werner RA, Bluemel C, Allen-Auerbach MS, Higuchi T, Herrmann K.  $^{68}\text{Ga}$  and  $^{90}\text{Yttrium}$ -/ $^{177}\text{Lutetium}$ : “theranostic twins” for diagnosis and treatment of NETs. *Ann Nucl Med*. 2015; 29:1-7.
36. Rosch F, Riss P. The renaissance of the  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  radionuclide generator initiates new developments in  $^{68}\text{Ga}$  radiopharmaceutical chemistry. *Curr Top Med Chem*. 2010;10(16):1633-68.
37. Ellison PA, Chen F, Barnhart TE, Nickles RJ, Caia W, De Jesus OT. Production and isolation of  $^{72}\text{As}$  from proton irradiation of enriched  $^{72}\text{GeO}_2$  for the development of targeted PET/MRI agents. In: *WTTC15 Proc*. Prague: 2014. 110-1.
38. Wooten AL, Lewis BC, Laforest R, Smith SV, Lapi SE. Cyclotron production and PET/MRI imaging of  $^{52}\text{Mn}$ . In: *WTTC15 Proc*. Prague: 2014. 97-9.
39. Xing Y, Zhao J, Shi X, Conti PS, Chen K. Recent development of radiolabeled nanoparticles for PET imaging. *Austin J Nanomed Nanotechnol*. 2014;2(2):1016-25.
40. Bogdanov PV, Vorogushin MF, Lamzin EA, et al. Development of compact cyclotrons CC-18/9, CC-12 and MCC-30/15 for production of medical radionuclides. *J Tech Phys*. 2011;81(10):68-83. (In Russian).
41. Wolf AP, Jones WB. Cyclotrons for biomedical radioisotope production. *Radiochimica Acta*. 1983;34(1/2):1-7.
42. Pagani M, Stone-Elander S, Larsson SA. Alternative positron emission tomography with non-conventional positron emitters: effects of their physical properties on image quality and potential clinical applications. *Eur J Nucl Med*. 1997;24(10):1301-27.
43. Synowiecki MA, Perk LR, Nijssen JFW. Production of novel diagnostic radionuclides in small medical cyclotrons. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2018; 3(1):35-46.
44. Bakhtiar M, Enferadi M, Sadeghi M. Accelerator production of the positron emitter  $^{89}\text{Zr}$ . *Annals of Nuclear Energy*. 2012; 41:93-107.
45. Holland JP, Sheh Y, Lewis JS. Standardized methods for the production of high specific-activity zirconium-89. *Nucl Med Biol*. 2009; 36(7):729-39.
46. McCarthy DW, Shefer RE, Klinkowstein RE, et al. Efficient production of high specific activity  $^{64}\text{Cu}$  using a biomedical cyclotron. *Nucl Med Biol*. 1997; 24:35-49.
47. Pandey MK, Byrne JF, Jiang H, Packard AB, De Grado TR. Cyclotron production of  $^{68}\text{Ga}$  via the  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$  reaction in aqueous solution. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(4):303-10.
48. Walczak R, Krajewski S, Szkliniarz K, et al. Cyclotron production of  $^{43}\text{Sc}$  for PET imaging. *EJNMMI Phys*. 2015; 2:33-43.
49. Qaim M. Development of cyclotron radionuclides for medical applications: from fundamental nuclear data to sophisticated production technology. In: *Proc of 15th Int Workshop on targetry and target chemistry*. Prague: 2014. 18-20.
50. Pillai MRA, Dash A, Knapp FF Jr. Radionuclide generator: ready source diagnostic and therapeutic radionuclides for nuclear medicine applications. In: *Radiopharmaceuticals: application, insights and future*. Ed. by R Santos-Oliveria. Lambert Academic Publishing. 2016. 63-118.
51. Filosofov DV, Loktionova NS, Rösch F. A  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  radionuclide generator for potential application of  $^{44}\text{Sc}$ -based PET-radiopharmaceuticals. *Radiochim Acta*. 2010; 98(3):149-56.
52. Jalilian AR. The application of unconventional PET tracers in nuclear medicine. *Iran J Nucl Med*. 2009; 17(1):1-11.
53. Pagou M, Zerizer I, Al-Nahhas A. Can gallium-68 compounds partly replace ( $^{18}\text{F}$ )-FDG in PET molecular imaging? *Hell J Nucl Med*. 2009;12(2):102-5.
54. Tlostanova MS, Khodjibekova MM, Panfilenko AA, et al. Capabilities of combined positron emission and computer tomography in diagnosis of neuroendocrine tumors: first experience of using of native synthesis module  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE. *STM*. 2016; 8(4):51-8. (In Russian).
55. Severin GW, Fonslet J, Jensen AI, Zhuravlev F. Hydrolytically stable titanium-45. In: *WTTC15 Proc*. Prague: 2014. 103-6.
56. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, et al.  $^{68}\text{Ga}$ - and  $^{177}\text{Lu}$ -labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostics concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med*. 2015; 56(8):1169-76.
57. Devillet FG, Geets J-M, Ghyoot M, et al. Performance of IBA new conical shaped niobium [ $^{18}\text{O}$ ] water targets. In: *Cyclotrons 2013 Proc*. Vancouver: 2013. 406-8.
58. Zeisler SK, Becker DW, Pavan RA, et al. A water-cooled spherical niobium target for the production of [ $^{18}\text{F}$ ] fluoride. *Appl Radiat Isot*. 2000; 53(3):449-53.
59. Smith SV, Jones M, Holmes V. Production and selection of metal PET radioisotopes for molecular imaging. In: *Radioisotopes – applications in biomedical science*. Chapter 10. Ed. N. Singh. 2011: available from: <http://www.intechopen.com/books/radioisotopes-applications-in-bio-medical-science/production-and-selection-of-metal-pet-radioisotopes-for-molecular-imaging>.
60. Hoehr C, Oehlke E, Hou H, et al. Production of radiometals in liquid target. In: *WTTC15 Proc*. Prague: 2014. P. 41-2.

**For citation:** Khmelev AV. Analysis of Positron Emission Tomography Providing with Radionuclides. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(6):70-81. (Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-70-81

**И.А. Знаменский<sup>1,2</sup>, А.К. Кондаков<sup>1,2</sup>, Д.Ю. Мосин<sup>1</sup>, П.А. Никитин<sup>1</sup>, А.В. Созыкин<sup>1,2</sup>,  
А.М. Филимонова<sup>1</sup>, М.М. Берегов<sup>2</sup>**

## **ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С РУБИДИЕМ-82 В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА**

1. Центральная клиническая больница РАН, Москва;  
2. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва.  
E-mail: mikhaiberegov@gmail.com

И.А. Знаменский – зав. отделением, д.м.н.; А.К. Кондаков – врач-радиолог; Д.Ю. Мосин – врач-радиолог;  
П.А. Никитин – врач-рентгенолог; А.В. Созыкин – зав. отд., д.м.н., проф. кафедры; А.М. Филимонова – зав.отд., к.м.н.;  
М.М. Берегов – ординатор

### **Реферат**

Рассмотрены литературные источники, посвященные исследованиям перфузии миокарда методом позитронно-эмиссионной томографии с рубидием-82. Проанализированы история развития метода, патофизиологические основы, протоколы проведения исследования, дозиметрические данные, проведено сравнение с другими позитронными излучателями, которые используются в клинической практике и научных исследованиях для изучения кровоснабжения миокарда. Использование ПЭТ/КТ с рубидием-82 позволяет получить ценную диагностическую информацию, поскольку дает возможность напрямую измерить миокардиальный кровоток и произвести отдельную оценку функции коронарных артерий. Ввиду того, что производство рубидия-82 не требует циклотрона и радиохимической лаборатории, этот метод исследования в ряде случаев может быть более доступен, чем другие позитронные излучатели, применяемые в тех же целях. Также исследование не сопряжено со значительным дискомфортом для пациента, поскольку полный протокол с исследованием в состоянии покоя и нагрузочной пробой требует менее получаса. При этом исследование с рубидием-82 обладает рядом недостатков, в числе которых относительно невысокая четкость получаемого изображения вследствие высокой энергии позитрона, а также необходимость в математической коррекции феномена roll-off, представляющего собой снижение экстракции радиофармпрепарата при увеличении миокардиального кровотока. Ввиду короткого периода полураспада обеспечение нагрузочных проб с эргометрами затруднено, что ведет к необходимости использования фармакологических нагрузочных проб. Кроме того, для исследований с рубидием-82 характерна высокая стоимость как в связи с высокой стоимостью производства материнского радионуклида, стронция-82, так и с необходимостью частой замены генераторов – в среднем от 11 до 13 раз в год.

**Ключевые слова:** *позитронная эмиссионная томография, ПЭТ/КТ, перфузия миокарда, рубидий-82, радионуклидный генератор <sup>82</sup>Sr/<sup>82</sup>Rb*

Поступила: 17.01.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

### **Введение**

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает 17,5 млн человек [1]. Ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной смертности в развитых странах [2], что ведет к необходимости использования высокоинформативных методов раннего распознавания патологии коронарных артерий.

Раннее выявление заболеваний коронарных артерий способствует своевременному началу лечения и сокращению его суммарной стоимости [3]. Другая немаловажная задача состоит в определении оптимальной тактики ведения пациента – в первую очередь, выборе между консервативной терапией и хирургическим вмешательством (коронарное стентирование или шунтирование) [4]. Золотым стандартом в исследовании проходимости коронарных артерий остается коронарная ангиография, однако в последнее время все более широкую распространенность приобретает КТ-коронарография [5].

Тем не менее, существует потребность в менее инвазивных методах диагностики. Кроме того, оценка эффективности восстановления перфузии миокарда после реваскуляризации может быть произведена более объективно при помощи методик, позволяющих охарактеризовать распространенность зоны ишемии: эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии сердца, однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) и

позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) миокарда. При этом возможно использование нагрузочных тестов с физическими или фармакологическими пробами для сопоставления кровоснабжения миокарда при нагрузке и в состоянии покоя. Однако традиционные методы либо имеют ограниченную диагностическую точность (например, вследствие высокой операторозависимости при эхокардиографии [6]), либо чрезмерно время-затратны или обуславливают высокую лучевую нагрузку (как в случае ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ, зачастую требующей двухдневного протокола с суммарной эффективной дозой около 13 мЗв [7]).

Настоящий обзор посвящен исследованию перфузии миокарда методом позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с использованием радионуклида <sup>82</sup>Rb.

Особенностью этого исследования является возможность получения функциональных карт, отражающих распределение в тканях введенного пациенту радиофармпрепарата. Также использование <sup>82</sup>Rb позволяет напрямую производить количественную оценку перфузии миокарда.

В обзоре рассматриваются работы, посвященные физическим основам и истории изучения данного радионуклида, оптимизации протоколов проводимых исследований, сравнению диагностической ценности исследований с различными радионуклидными метками, дозиметрии нагрузки при исследовании миокарда с <sup>82</sup>Rb.

### Физические основы и история исследований с <sup>82</sup>Rb

Радионуклидные исследования перфузии миокарда требуют внутривенной инъекции радионуклида, который накапливается в миокарде и подвергается радиоактивному распаду [8]. Результатом этого процесса является излучение фотона (гамма-кванта), который затем может быть детектирован сканером. Изотопы с числом протонов, значительно превышающим число нейтронов, распадаются путем (β<sup>+</sup>)-распада; в этом случае происходит превращение протона в нейтрон с высвобождением позитрона и нейтрино. Позитрон, (β<sup>+</sup>)-частица, относится к антивеществу и представляет собой античастицу электрона, (β<sup>-</sup>)-частицы. Пробег позитрона ограничен несколькими миллиметрами и зависит от его энергии. Затем позитрон неизбежно сталкивается с электроном, с которым подвергается взаимной аннигиляции с высвобождением двух высокоэнергетических (511 кэВ) гамма-квантов [9]. Для исследования перфузии миокарда могут использоваться различные позитронно-излучающие радионуклиды, в том числе <sup>82</sup>Rb, <sup>15</sup>O и <sup>13</sup>N [10].

Рубидий (Rb) – щелочной металл, радиоактивные изотопы которого распадаются путями (β<sup>-</sup>)- и (β<sup>+</sup>)-распада, электронного захвата и изомерного перехода. В первых попытках применения рубидия в радионуклидной диагностике использовался главным образом <sup>86</sup>Rb, являющийся преимущественно (β<sup>-</sup>)-излучателем с периодом полураспада ~18,64 сут. В настоящее время гораздо более широкое применение нашел <sup>82</sup>Rb, являющийся (β<sup>+</sup>)-излучателем с периодом полураспада 1,27 мин [11]. Его получают посредством элюации из <sup>82</sup>Sr/<sup>82</sup>Rb-генератора.

Каждый генератор может использоваться в течение 4–8 нед [12]. Материнский радионуклид стронций-82 (<sup>82</sup>Sr) с периодом полураспада 25 сут получают на циклотроне. Он помещается в колонку генератора, а затем непосредственно на месте применения путем элюации изотоническим раствором выделяют целевой дочерний радиоизотоп [13]. Генераторы должны быть оборудованы автоматическими системами инфузии для точного дозирования вводимой активности, сокращения времени введения и снижения лучевой нагрузки на персонал.

Стандартный сценарий использования подразумевает введение пациенту 750–1500 МБк <sup>82</sup>Rb. После каждого элюирования физиологическим раствором генератор снова готов к использованию менее чем через 10 мин [14].

Первой публикацией о потенциальной возможности применения рубидия в кардиологии была работа Love и Burch 1954 г., в которой авторы в эксперименте продемонстрировали сходство распределения изотопов рубидия с распределением изотопов калия у собак [15]. Уже в 1955 г. Threefoot и соавт. провели сравнение метаболизма <sup>86</sup>Rb и <sup>39</sup>K у человека и кролика [16]. В том же году несколькими группами исследователей были проведены сравнения распределения обмена <sup>86</sup>Rb и <sup>42</sup>K у пациентов с сердечной недостаточностью и здоровых людей [17, 18] путем измерения концентрации радиофармпрепарата в плазме крови. В этих работах авторы

показали, что <sup>86</sup>Rb имеет ряд ограничений для применения, связанных, в первую очередь, с длинным периодом полураспада. В 1959 г. Love и Burch продемонстрировали, что захват миокардом <sup>86</sup>Rb пропорционален коронарному кровотоку, что в перспективе могло оказаться полезным для изучения перфузии миокарда [19].

В 1967 г. Yano и Anger продемонстрировали возможность визуализации сердца и почек при помощи <sup>82</sup>Rb и сцинтилляционной гамма-камеры для позитронных излучателей [20]. После создания в 1975 г. позитронно-эмиссионного томографа [21] возрос интерес исследователей к β<sup>+</sup>-излучателям как к потенциальным индикаторам в радиофармпрепаратах для ПЭТ, в том числе и к <sup>82</sup>Rb.

В 1982 г. Selwin с соавторами произвели сравнение перфузии миокарда в покое и с физической нагрузкой у пяти здоровых добровольцев и пяти пациентов со стенокардией, в результате выявив значимое снижение регионарного захвата миокардом <sup>82</sup>Rb у пациентов с ишемией после нагрузки [22]. В 1989 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило использование стронций-рубидиевого генератора для клинического применения в США [10]. В настоящее время уже разработали и активно изучаются возможности генератора <sup>82</sup>Sr/<sup>82</sup>Rb в России в диагностике сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [23, 24].

В современной клинической практике <sup>82</sup>Rb используется как количественный маркер перфузии миокарда. Кривые динамической оценки доставки трейсера к миокарду позволяют отдельно оценивать кровоток в каждой из коронарных артерий [25]. Подобно изотопам калия, <sup>82</sup>Rb эффективно концентрируется в миокарде с экстракцией около 50–70 % при первом прохождении в состоянии покоя и около 30 % на пике нагрузки [26, 27]. Такая нелинейная зависимость с выраженным снижением экстракции трейсера при повышении миокардиального кровотока (MBF, myocardial blood flow) получила название roll-off-феномена [28] (рис. 1).

Эта особенность экстракции радионуклида из кровяного пула не позволяет измерить миокардиальный

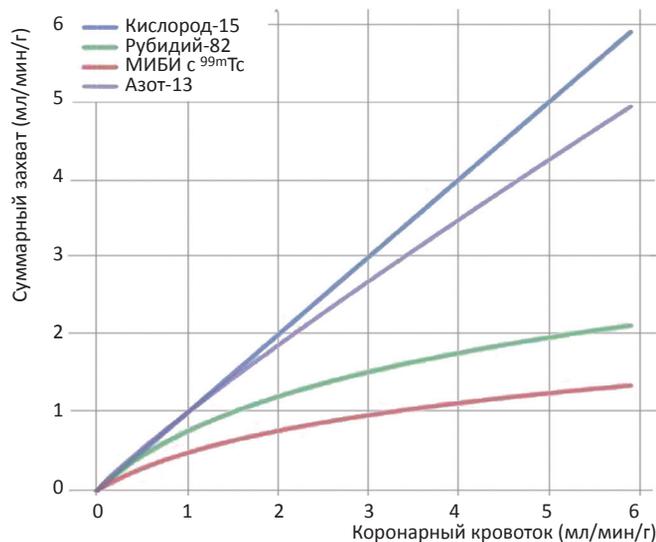


Рис. 1. Взаимосвязь между миокардиальным кровотоком и суммарным захватом, воспроизведено по данным Hsu B [28]

кровоток напрямую, как в случае с  $^{15}\text{O}$ -водой. В случае использования этого трейсера значение MBF может быть вычислено через величину суммарного захвата ( $K^1$ ), которая является произведением доли экстракции на величину миокардиального кровотока. При исследованиях с  $^{82}\text{Rb}$  нелинейный характер зависимости доли экстракции от коронарного кровотока создает необходимость введения специальных поправочных коэффициентов для оценки MBF [29].

Анализ полученных в ходе исследования данных подразумевает построение полярных карт. В случае ишемии миокарда наблюдается относительный дефицит  $^{82}\text{Rb}$  в регионах со сниженным кровотоком, что может быть интерпретировано как снижение активности натрий-калиевой-АТ-фазы и, как следствие, снижение катионного транспорта через мембрану [22].

Отношение между максимальной величиной миокардиального кровотока при нагрузке и MBF в состоянии покоя называется абсолютным резервом коронарного кровотока (aCFR, absolute coronary flow reserve). Другой индекс – относительный резерв коронарного кровотока (rCFR, relative coronary flow reserve) – определяется как отношение максимального кровотока в отдельном взятом сегменте к максимальному кровотоку среди всех сегментов [30].

Эти индексы полезны в клинической практике, однако использование rCFR сопряжено с риском ложноотрицательного результата при диффузном снижении кровотока в миокарде при нагрузке. При этом индекс aCFR сохраняет свою диагностическую ценность. Отношение MBF во время нагрузки к MBF в состоянии покоя может нарушаться при выраженной желудочковой гипертрофии, тахикардии в состоянии покоя, приеме вазодилататоров. Также по полярным картам возможно оценить показатель коронарного риска при нагрузочном исследовании (SSS, summed stress score), в состоянии покоя (SRS, summed rest score) и рассчитать балл обратимости (SDS, summed difference score) на основании сопоставления с существующими базами данных [31].

С момента одобрения генератора  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  FDA в США в 1989 г. было опубликовано множество исследований с суммарным участием нескольких тысяч пациентов. Данные этих исследований были обобщены в трех мета-анализах, посвященных сравнению различных лучевых методов исследования перфузии миокарда, опубликованных в 2008 и 2012 гг. [32–34].

В мета-анализе, проведенном Nandalur et al. в 2008 г., оценивается диагностическая эффективность ПЭТ миокарда без обобщения результатов в зависимости от используемого в исследовании радиофармпрепарата. Анализировались исследования миокарда с  $^{82}\text{Rb}$  и  $^{13}\text{N}$ . В 11 из 19 исследований (1175 пациентов из 1442 пациентов) в качестве трейсера использовался  $^{82}\text{Rb}$ . Обобщенные чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ в диагностике стеноза коронарных артерий составили 0,92 (95 %-й доверительный интервал (ДИ) 0,90–0,94) и 0,85 (95 %-й ДИ 0,79–0,90) соответственно [32].

В мета-анализе, проведенном Jaarsma et al. (2012 г.), включающем 10 исследований с рубидием-82 (общее

число пациентов не обозначено), обобщенная чувствительность метода в диагностике коронарного стеноза составила 0,84 (95 %-й ДИ 0,81–0,87), а специфичность 0,81 (95 %-й ДИ 0,74–0,87) [33].

В мета-анализе, опубликованном в том же году Mc Ardle et al., обобщенные чувствительность и специфичность составили 0,90 (95 %-й ДИ 0,88–0,92) и 0,88 (95 %-й ДИ 0,85–0,91) соответственно. Кроме того, там же проведено сравнение диагностической эффективности  $^{82}\text{Rb}$ -ПЭТ и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ОФЭКТ, в результате которого авторы выявили, что ОФЭКТ уступает ПЭТ по обобщенным показателям чувствительности и специфичности, равным 0,85. При ROC-анализе площадь под кривой для  $^{82}\text{Rb}$  составила 0,95, для  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  – 0,90, на основании чего авторы делают вывод о превосходстве  $^{82}\text{Rb}$ -ПЭТ над  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ОФЭКТ в диагностике стеноза коронарных артерий [34].

### Протокол исследования

Полное исследование перфузии миокарда с  $^{82}\text{Rb}$  состоит из двух этапов сбора данных: первый производится во время физиологического покоя, второй – в состоянии нагрузки. Негативным аспектом короткого периода полураспада  $^{82}\text{Rb}$  является неудобство проведения исследования с физической нагрузкой, поскольку транспортировка пациента с эргометра и укладка его на томограф должны производиться максимально быстро. Несмотря на то, что была продемонстрирована возможность использования велоэргометра в горизонтальном положении непосредственно на столе позитронно-эмиссионного томографа [35], чаще прибегают к медикаментозной нагрузке. В настоящее время наиболее распространенным является протокол исследования, при котором полный цикл занимает около 30 мин [29], что более чем в 2 раза меньше, чем при ПЭТ/КТ с  $^{13}\text{N}$ -аммонием (рис. 2).

Пациента помещают в томограф таким образом, чтобы его руки были заведены за голову. Сначала производится съемка КТ-изображений грудной клетки, далее снимается компьютерная томограмма для коррекции ослабления. После этого производится съемка двух серий позитронно-эмиссионных томограмм с ЭКГ-синхронизацией, между которыми пациенту вводят препарат для медикаментозной нагрузки. Оценка

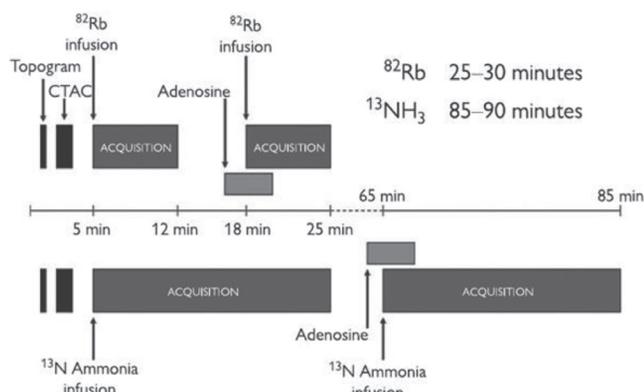


Рис. 2. Сравнение протоколов исследования с  $^{82}\text{Rb}$  и  $^{13}\text{N}$ -аммонием (по Kelion A. et al.) [29]

Таблица 1

**Методы обеспечения нагрузки при ПЭТ/КТ-исследованиях перфузии миокарда**

| Метод               | Механизм нагрузки   |
|---------------------|---|
| Физическая нагрузка | Повышение метаболической потребности миокарда                         |
| Добутамин           | Стимуляция тонуса $\beta^1$ -рецепторов симпатической нервной системы |
| Аденозин            | Релаксация гладкой мускулатуры стенок сосудов                         |
| Дипиридамол         | Ингибирование утилизации аденозина                                    |

кровотока требует динамической съемки в течение не менее 2 мин; в большинстве протоколов используется более длительная съемка – 5–7 мин [36, 37]. Короткий период полураспада  $^{82}\text{Rb}$  позволяет сократить время между этапами получения ПЭТ-данных до нескольких минут (после 6 мин фоновая активность от предыдущего исследования составляет менее 5 %).

Существует несколько основных методов обеспечения нагрузки при проведении исследования перфузии при помощи ПЭТ/КТ. Их механизмы обобщены в табл. 1 [38].

**Дозиметрические данные**

По данным исследования Senthamizhchelvan et al., выполненного в 2010 г. с участием 10 здоровых добровольцев, наиболее высокая поглощенная доза при введении хлорида рубидия-82 приходится на почки (5,81 мГр/МБк), миокард (3,86 мГр/МБк) и легкие (2,96 мГр/МБк). С учетом двукратного введения (при проведении исследования в покое и с нагрузкой) средняя эффективная доза составила 3,7 мЗв. С учетом взвешивающих коэффициентов радиочувствительности, предлагаемых МКРЗ, эффективная доза при исследовании с  $^{82}\text{Rb}$  составляет 1,26 мЗв/МБк [31].

**Сравнение трейсеров**

Несмотря на то, что  $^{15}\text{O}$  теоретически является идеальным трейсером для изучения перфузии миокарда, поскольку он свободно диффундирует через мембрану кардиомиоцита и не подвержен феномену roll-off, он не используется в рутинной клинической практике в первую очередь из-за низкого качества получаемого изображения [39].

В настоящее время  $^{13}\text{N}$ -аммоний является наиболее распространенным радиофармпрепаратом в позитронно-эмиссионной томографии сердца. Тем не менее, при проведении исследований с  $^{82}\text{Rb}$  имеется ряд преимуществ. В первую очередь, это доступность в связи с отсутствием требования к наличию циклотрона на территории учреждения. Вследствие меньшего периода полураспада по сравнению с  $^{13}\text{N}$ -аммонием, продолжительность исследования с хлоридом  $^{82}\text{Rb}$  значительно меньше (30 мин против 80 мин), что ведет к снижению уровня дискомфорта пациента. Также  $^{82}\text{Rb}$  не демонстрирует повышенный захват в легких у курящих па-

циентов, что часто наблюдается при исследованиях с  $^{13}\text{N}$ -аммонием [40].

Недостатком использования  $^{82}\text{Rb}$  является относительно высокая стоимость исследования, что в первую очередь связано с высокой стоимостью генераторов и необходимостью их замены 11–13 раз в год, поэтому главным образом такие исследования доступны в кардиологических центрах с высоким потоком пациентов [41]. Основной компонент относительно высокой стоимости генератора – материнский радионуклид  $^{82}\text{Sr}$ , в связи с чем исследуются возможности сокращения его расхода путем забора остаточной активности  $^{82}\text{Sr}$  из отработанных генераторов или же посредством повторной «дозаправки» генераторов для последующего использования [42].

В настоящее время широкое применение находит  $^{13}\text{N}$ -аммоний, поскольку все больше крупных центров оборудуются циклотронами с возможностью синтеза  $^{13}\text{N}$ .

Максимальная энергия испускаемого при распаде  $^{82}\text{Rb}$  позитрона велика (3,15 МэВ [43]), поэтому его средний пробег в тканях достаточно велик по сравнению с другими ( $\beta^+$ )-излучателями, что обуславливает меньшую детализацию изображения по сравнению с  $^{13}\text{N}$ -аммонием (1,2 МэВ [44]). Также в связи с небольшим периодом полураспада изображение получается менее четким из-за более низкого соотношения счет/фон, особенно на ПЭТ-томографах со сцинтилляционными кристаллами на основе ВGO с низким световым выходом. Эти недостатки могут быть нивелированы при постобработке, в том числе с использованием методов итеративной реконструкции (табл. 2) [43].

Таблица 2

**Сравнительная характеристика радиоизотопов, применяемых в ПЭТ-оценке перфузии миокарда [38]**

|                                  | $^{13}\text{N}$ -аммиак | $^{15}\text{O}$ -кислород | $^{82}\text{Rb}$ -хлорид |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Период полураспада трейсера, мин | 9,97                    | 2,0                       | 1,27                     |
| Получение                        | Циклотрон               | Циклотрон                 | Генератор                |
| Средний пробег позитрона, мм     | 0,7                     | 1,1                       | 2,4                      |
| Захват                           | Простая диффузия        | Простая диффузия          | Na/K-АТФ-фаза            |

**Заключение**

Радионуклид  $^{82}\text{Rb}$  является перспективным трейсером для оценки перфузии миокарда и обладает рядом важных преимуществ. В первую очередь, он позволяет производить позитронную эмиссионную томографию миокарда в центрах, где нет циклотрона. Кроме того, он обеспечивает высокую диагностическую ценность проводимого исследования.

При этом  $^{82}\text{Rb}$  обладает и рядом недостатков. К наиболее значимым относится менее четкое по сравнению с  $^{13}\text{N}$  изображение, а также нелинейная зависимость между миокардиальным кровотоком и экстракцией радионуклида из пула крови. Тем не менее, эти недостатки могут быть нивелированы посредством дальнейшей

разработки математических моделей для компенсации феномена roll-off, а также с помощью усовершенствования методов итеративной реконструкции ПЭТ-изображений.

**Для цитирования:** Знаменский И.А., Кондаков А.К., Мосин Д.Ю., Никитин П.А., Созыкин А.В., Филимонова А.М., Берегов М.М. Позитронная эмиссионная томография с рубидием-82 в исследованиях перфузии миокарда // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 82–87.  
DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-82-87

Review

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 6. P. 82–87

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-82-87

### Positron Emission Tomography with Rubidium-82 in Myocardial Perfusion Imaging

**I.A. Znamenskiy<sup>1,2</sup>, A.K. Kondakov<sup>1,2</sup>, D.Yu. Mosin<sup>1</sup>, P.A. Nikitin<sup>1</sup>, A.V. Sozykin<sup>1</sup>, A.M. Filimonova<sup>1</sup>, M.M. Beregov<sup>2</sup>**

1. Central Clinical Hospital, Moscow, Russia;

2. N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia. E-mail: mikhailberegov@gmail.com

I.A. Znamenskiy – Head of Dep., Dr. Sci. Med.; A.K. Kondakov – Nuclear Medicine Physician;

D.Yu. Mosin – Nuclear Medicine Physician; P.A. Nikitin – Radiologist; A.V. Sozykin – Head of Dep., Prof., Dr. Sci. Med.;

A.M. Filimonova – Head of Dep., PhD Med.; M.M. Beregov – Resident

#### Abstract

This review considers literature sources on myocardial perfusion studies using positron emission tomography with rubidium-82. The history of the development of the method, the protocols of the study, the dissymmetric data are analyzed, and comparisons are made with other positron emitters that are used in clinical practice and research to study myocardial blood supply. The use of PET/CT with rubidium-82 makes it possible to obtain valuable diagnostic information and it allows to measure myocardial blood directly and make a separate assessment of the coronary arteries function. Due to the fact that the production of rubidium-82 does not require an on-site cyclotron and a radiochemical laboratory, this method of imaging is more accessible than other positron emitters used for the same purpose. Also, the study is not associated with significant discomfort for the patient, since the full stress/rest imaging protocol requires less than half an hour. However, the use of rubidium-82 has a number of drawbacks, including the relatively low sharpness of the resulting image due to the high energy of the emitting positrons. Also there is a necessity for a mathematical correction of the roll-off phenomenon, which is a decrease in radiopharmaceutical extraction with an increase in myocardial blood flow. Due to the short half-life period, the provision of stress tests with ergometers is difficult. It needed to use pharmacological stress tests. In addition, usage of rubidium-82 is characterized by a high cost both due to the expensive production of the parent isotope, strontium-82, and the need for frequent replacement of generators – on average, 11 to 13 times a year.

**Key words:** positron emission tomography, PET/CT, myocardial perfusion, rubidium-82, radionuclide generator <sup>82</sup>Sr/<sup>82</sup>Rb

Article received: 17.01.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

#### REFERENCES

- WHO. World Health Organization, 2015. [cited 2019 Jan 15]; Available from: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/ru/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/)
- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 4;70(1):1-25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
- Cassar A, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2009 Dec; 84(12):1130-46. DOI: 10.4065/mcp.2009.0391
- Russ M, Werdan K, Cremer J, Krian A, Meinertz T, Zerkowski H-R. Different treatment options in chronic coronary artery disease: when is it the time for medical treatment, percutaneous coronary intervention or aortocoronary bypass surgery? *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Apr; 106(15):253-61. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0253
- Ramjattan NA, Makaryus AN. Coronary CT Angiography. *StatPearls*. 2018.
- Mordi I, Badar A, Irving R, Weir-McCall J, Houston G, Lang C. Efficacy of noninvasive cardiac imaging tests in diagnosis and management of stable coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2017 Nov; 13:427-37.
- Einstein AJ, Knuuti J. Cardiac imaging: does radiation matter? *Eur Heart J*. 2012 Mar 1;33(5):573-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr281
- Ryzhkova DV, Salakhova AR. Technical advances and clinical application of cardiac positron emission tomography for myocardial perfusion assessment as a stand alone technique and having been integrated in the hybrid imaging systems // *Translation Medicine*. 2015;(5):113-22. (In Russian).
- Vaquero JJ, Kinahan P. Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in Clinical and Preclinical Imaging Systems. *Annu Rev Biomed Eng*. 2015 Dec 7;17(1):385-414. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071114-040723
- Chatal J-F, Rouzet F, Haddad F, Bourdeau C, Mathieu C, Le Guludec D. Story of Rubidium-82 and Advantages for Myocardial Perfusion PET Imaging. *Front Med*. 2015 Sep 11;2:65. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071114-040723
- Hagemann CE, Ghotbi AA, Kjær A, Hasbak P. Quantitative myocardial blood flow with rubidium-82 PET: a clinical perspective. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;5(5):457-68.
- Yoshinaga K, Klein R, Tamaki N. Generator-produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging—From basic aspects to clinical applications. *J Cardiol*. 2010 Mar;55(2):163-73. DOI: 10.1016/j.jcc.2010.01.001
- Yano Y, Chu P, Budinger TF, Grant PM, Ogard AE, Barnes JW, et al. Rubidium-82 generators for imaging studies. *J Nucl Med*. 1977 Jan;18(1):46-50.
- Arumugam P, Tout D, Tonge C. Myocardial perfusion scintigraphy using rubidium-82 positron emission tomography. *Br Med Bull*. 2013 Sep 1;107(1):87-100. DOI: 10.1093/bmb/ldt026
- Love WD, Romney RB, Burch GE. A comparison of the distribution of potassium and exchangeable rubidium in the organs of the dog, using rubidium. *Circ Res*. 1954 Mar;2(2):112-22.
- Kilpatrick R, Renschler HE, Munro DS, Wilson GM. A comparison of the distribution of <sup>42</sup>K and <sup>86</sup>Rb in rabbit and man. *J Physiol*. 1956 Jul 27;133(1):194-201. DOI: 10.1113/jphysiol.1956.sp005577

17. Threefoot SA, Ray CT, Burch GE. Study of the use of  $^{86}\text{Rb}$  as a tracer for the measurement of  $^{86}\text{Rb}$  and  $^{39}\text{K}$  space and mass in intact man with and without congestive heart failure. *J Lab Clin Med.* 1955 Mar 1;45(3):395-407. DOI: 10.5555/URI:PII:0022214355900081
18. Ray CT, Threefoot SA, Burch GE. The excretion of radiorubidium,  $^{86}\text{Rb}$ , radiopotassium,  $^{42}\text{K}$ , and potassium, sodium, and chloride by man with and without congestive heart failure. *J Lab Clin Med.* 1955 Mar 1:408-30. DOI: 10.5555/URI:PII:0022214355900093
19. Love WD, Burch GE. Influence of the Rate of Coronary Plasma Flow on the Extraction of  $^{86}\text{Rb}$  from Coronary Blood. *Circ Res.* 1959 Jan;7(1):24-30. Available from: DOI: 10.1161/01.RES.7.1.24
20. Yano Y, Anger HO. Visualization of heart and kidneys in animals with ultrashort-lived  $^{82}\text{Rb}$  and the positron scintillation camera. *J Nucl Med.* 1968 Jul;9(7):413-5.
21. Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA. A Positron-Emission Transaxial Tomograph for Nuclear Imaging (PETT). *Radiology.* 1975 Jan 1;114(1):89-98. DOI: 10.1148/114.1.89
22. Selwyn AP, Allan RM, L'Abbate A, Horlock P, Camici P, Clark J, et al. Relation between regional myocardial uptake of rubidium-82 and perfusion: absolute reduction of cation uptake in ischemia. *Am J Cardiol.* 1982;50(1):112-21.
23. Tyutin LA, Zhuikov WL, Kostenikov NA, et al.  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -generator and its clinical application. Medical physics. International scientific-practical conference "Adron medicine and nuclear therapy." October 05-07, 2015 St. Petersburg. 2016;(2):56-7 (In Russian).
24. Kostenikov NA, Tyutin LA, Zhujkov BL, et al.  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -generator and perspectives for its use in neurooncology. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2017;(3):5-13. (In Russian.) DOI: 10.22328/2079-5343-2017-3-5-13
25. Germino M, Ropchan J, Mulnix T, Fontaine K, Nabulsi N, Ackah E, et al. Quantification of myocardial blood flow with  $^{82}\text{Rb}$ : Validation with  $^{15}\text{O}$ -water using time-of-flight and point-spread-function modeling. *EJNMMI Res.* 2016 Dec;6(1):68. DOI: 10.1186/s13550-016-0215-6
26. Mullani NA, Goldstein RA, Gould KL, Marani SK, Fisher DJ, O'Brien HA, et al. Myocardial perfusion with rubidium-82. I. Measurement of extraction fraction and flow with external detectors. *J Nucl Med.* 1983 Oct;24(10):898-906.
27. Mullani NA, Gould KL. First-pass measurements of regional blood flow with external detectors. *J Nucl Med.* 1983 Jul;24(7):577-81.
28. Hsu B. PET tracers and techniques for measuring myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *J Biomed Res.* 2013 Nov;27(6):452-9. DOI: 10.7555/JBR.27.20130136
29. Kelion A, Arumugam P, Sabharwal N. Nuclear Cardiology (Oxford Specialist Handbooks in Cardiology). Vol. 1. Oxford University Press; 2017. DOI: 10.1093/med/9780198759942.001.0001
30. Stuijzand WJ, Uusitalo V, Kero T, Danad I, Rijnerse MT, Saraste A, et al. Relative Flow Reserve Derived From Quantitative Perfusion Imaging May Not Outperform Stress Myocardial Blood Flow for Identification of Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015 Jan;8(1). DOI: 10.1161/circimaging.114.002400
31. Chow BJW, Ananthasubramaniam K, deKemp RA, Dalipaj MM, Beanlands RSB, Ruddy TD. Comparison of treadmill exercise versus dipyrindamole stress with myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 19;45(8):1227-34. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.016
32. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur SR, Reddy P, Carlos RC. Diagnostic Performance of Positron Emission Tomography in the Detection of Coronary Artery Disease. *Acad Radiol.* 2008 Apr;15(4):444-51. DOI: 10.1016/j.acra.2007.08.012
33. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, et al. Diagnostic Performance of Noninvasive Myocardial Perfusion Imaging Using Single-Photon Emission Computed Tomography, Cardiac Magnetic Resonance, and Positron Emission Tomography Imaging for the Detection of Obstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012 May 8;59(19):1719-28. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.12.040
34. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does Rubidium-82 PET Have Superior Accuracy to SPECT Perfusion Imaging for the Diagnosis of Obstructive Coronary Disease? *J Am Coll Cardiol.* 2012 Oct 30;60(18):1828-37. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.038
35. Wyss CA, Koepfli P, Mikolajczyk K, Burger C, von Schulthess GK, Kaufmann PA. Bicycle exercise stress in PET for assessment of coronary flow reserve: repeatability and comparison with adenosine stress. *J Nucl Med.* 2003 Feb;44(2):146-54.
36. Dunet V, Klein R, Allenbach G, Renaud J, deKemp RA, Prior JO. Myocardial blood flow quantification by  $^{82}\text{Rb}$  cardiac PET/CT: A detailed reproducibility study between two semi-automatic analysis programs. *J Nucl Cardiol.* 2016;23(3):499-510. DOI: 10.1007/s12350-015-0151-2
37. Schleipman A, Castronovo F, Dicarli M, Dorbala S. Occupational radiation dose associated with  $^{82}\text{Rb}$  myocardial perfusion positron emission tomography imaging. *J Nucl Cardiol.* 2006 Jun;13(3):378-84. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2006.03.001
38. Machac J. Basis of Cardiac Imaging 2: Myocardial Perfusion, Metabolism, Infarction, and Receptor Imaging in Coronary Artery Disease and Congestive Heart Failure. In: The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. Ed. Elgazzar A.H. Springer Berlin Heidelberg, 2006. 352-95.
39. Nakazato R, Berman DS, Alexanderson E, Slomka P. Myocardial perfusion imaging with PET. *Imaging Med. NIH Public Access;* 2013 Feb 1;5(1):35-46. DOI: 10.2217/iim.13.1
40. Kagaya A, Fukuda H, Yoshida K, Endo M, Himi T, Niwayama H, et al. [Pulmonary kinetics of  $^{13}\text{N}$ -ammonia in smoking subjects – a quantitative study using dynamic PET]. *Kaku Igaku.* 1992 Sep;29(9):1099-106.
41. Ghotbi AA, Kjaer A, Hasbak P. Review: comparison of PET rubidium-82 with conventional SPECT myocardial perfusion imaging. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014 May;34(3):163-70. DOI: 10.1111/cpf.12083
42. Klein R, Beanlands RSB, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. *J Nucl Cardiol.* 2010 Aug 2;17(4):555-70. DOI: 10.1007/s12350-010-9256-9
43. Yoshinaga K, Klein R, Tamaki N. Generator-produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging—From basic aspects to clinical applications. *J Cardiol. Elsevier;* 2010 Mar 1;55(2):163-73. DOI: 10.1016/j.jjcc.2010.01.001
44. Conti M, Eriksson L. Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion. *EJNMMI Phys.* 2016 Dec;3(1):8. DOI: 10.1186/s40658-016-0144-5

**For citation:** Znamenskiy IA, Kondakov AK, Mosin DYu, Nikitin PA, Sozykin AV, Filimonova AM, Beregov MM. Positron Emission Tomography with Rubidium-82 in Myocardial Perfusion Imaging. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(6):82-7. (Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-82-87

**М.В. Попов<sup>1</sup>, С.Э. Восканян<sup>1</sup>, А.П. Дунаев<sup>2</sup>, А.Н. Башков<sup>1</sup>, М.С. Аронов<sup>1</sup>, В.С. Рудаков<sup>1</sup>,  
А.С. Касумьян<sup>1</sup>, В.Н. Мальцев<sup>1</sup>, О.В. Кузнецова<sup>1</sup>**

### **ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ЕЕ ПАНКРЕАТОГЕННОЙ АРРОЗИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: maximmsk@mail.ru;  
2. Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ, Москва

М.В. Попов – врач; С.Э. Восканян – зам. главного врача, д.м.н.; А.П. Дунаев – врач, к.м.н.; А.Н. Башков – зав. отделением;  
М.С. Аронов – зав. отделением, к.м.н.; В.С. Рудаков – врач, к.м.н.; А.С. Касумьян – м.н.с.; В.Н. Мальцев – в.н.с., д.м.н.,  
проф.; О.В. Кузнецова – проректор, к.б.н.

#### **Реферат**

Аррозия перипанкреатических сосудистых структур является редким, но жизнеугрожающим состоянием и требует хирургического лечения. Одной из наиболее частых причин аррозии является наличие панкреатической псевдокисты. Методы лучевой диагностики играют решающую роль не только в плане выявления описываемой патологии, но и в планировании тактики хирургического лечения. Мы представляем клинический случай пациента, мужчины 44 лет, с наличием псевдокисты в головке поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита, осложнившейся кровотечением в её полость в результате аррозии гастродуоденальной артерии, что потребовало эндоваскулярной эмболизации и дренирования псевдокисты. Данный клинический случай показывает возможности КТ и прямой селективной ангиографии в диагностике данной патологии, а также переход от диагностической ангиографии к одномоментной эндоваскулярной эмболизации микроспиралями поврежденной гастродуоденальной артерии.

**Ключевые слова:** панкреатическая псевдокиста, кровотечение; псевдоаневризма, гастродуоденальная артерия, эмболизация

Поступила: 22.04.019. Принята к публикации: 09.10.2019

#### **Актуальность**

Острый и хронический панкреатиты в мире встречаются с частотой 13–45 случаев и 5–12 случаев на 100 тыс. населения соответственно [1]. Аррозивное кровотечение, как осложнение острого или хронического панкреатита, встречается в 1–15 % случаев, по данным разных авторов, причем у мужчин данное осложнение встречается значительно чаще [2]. При этом частота подобных осложнений выше при хроническом панкреатите (7–10 %), чем при остром (1–6 %). У пациентов с панкреатической псевдокистой аррозивное кровотечение встречается с ещё большей частотой, составляющей, по разным данным, 6–31 % [3].

Панкреатическая псевдокиста – это одна из форм исхода острого или хронического панкреатита, а также травмы поджелудочной железы, представляющая собой ограниченное стенкой из грануляционной или фиброзной ткани скопление воспалительного экссудата и панкреатического сока. Она выявляется, по данным разных авторов, у 6–50 % пациентов с анамнезом острого панкреатита; и при этом у 10–30 % пациентов с псевдокистой при ангиографии обнаруживается псевдоаневризма прилегающей артерии [4]. Кровоизлияние в псевдокисту встречается у 6–30 % пациентов [5]. При отсутствии лечения уровень смертности при данной патологии достигает 90 % [6].

#### **Описание клинического случая**

Пациент П., мужчина, 44 года, поступил в клинику с жалобами на выраженные боли в эпигастрии. В анамнезе за 1,5 года до описываемой госпитализации перенесен острый панкреатит после погрешности в диете и злоупотребления алкоголем. При обследовании на момент поступления по данным УЗИ в области головки поджелудочной железы было выявлено кистозное образование округлой формы диаметром до 50 мм с перегородками внутри. По данным компьютерной томографии, в головке поджелудочной железы определяется кистозное образование размером 45×50×35 мм, с тон-

кой и ровной капсулой, содержащее кальцинаты; в просвете образования отмечается наличие гиперденсного содержимого плотностью 60 НУ (геморрагического характера); гастродуоденальная артерия проходит по вентральной поверхности образования, сформирована ее псевдоаневризма диаметром 4 мм с куполом, обращенным в полость кистозного образования (рис. 1). Гемодинамика пациента была стабильная, гемоглобин 121 г/л. Таким образом, пациенту с наличием псевдоаневризмы гастродуоденальной артерии с кровоизлиянием в псевдокисту поджелудочной железы принято решение о выполнении селективной ангиографии с последующей эмболизацией псевдоаневризмы, и затем – выполнение дренирования псевдокисты.

Пациент был взят в рентгенооперационную. Правосторонним бедренным доступом катетеризирован чревный ствол, выполнена исходная селективная ангиография (рис. 2), при которой отмечено нарушение целостности стенки гастродуоденальной артерии

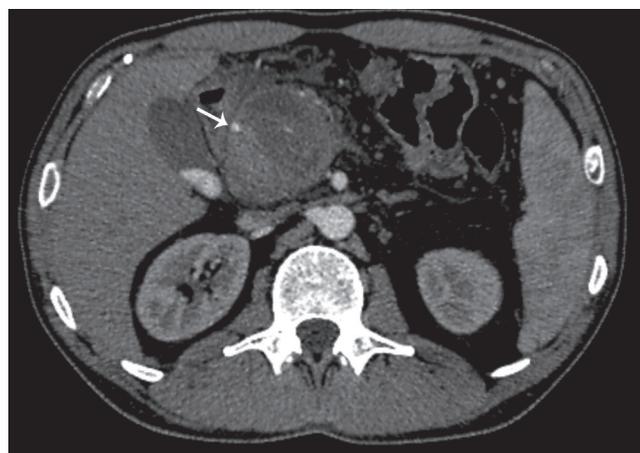


Рис. 1. КТ с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция, артериальная фаза сканирования: визуализируется киста головки поджелудочной железы с гиперденсивным содержимым; также визуализируется гастродуоденальная артерия (стрелка), прилегающая к кисте и, по всей видимости, служащая источником кровотечения



Рис. 2. Прямая селективная целиакография (режим DSA): в средней трети гастродуоденальной артерии визуализируется фузиформная псевдоаневризма (стрелка)

в средней трети по типу формирования фузиформной псевдоаневризмы.

Принято решение о суперселективной эмболизации гастродуоденальной артерии в зоне её поражения микроспиралями. Катетеризирована гастродуоденальная артерия, в область её поражения проведен микрокатетер 0,010", по которому позиционированы и отделены несколько микроспиралей: дистальнее зоны поражения, в зону псевдоаневризмы и проксимальнее её. На контрольной ангиографии (рис. 3) визуализируется полное прекращение кровотока по целевой артерии. Результат оценен как оптимальный.

В последующем было выполнено дренирование псевдокисты с эвакуацией до 20 мл отделяемого без примеси геморрагического компонента. При анализе отделяемого из дренажа выявлена амилаза 144600 Е/л. После вышеописанных вмешательств на фоне консервативной терапии пациент в удовлетворительном состоянии был выписан под наблюдение хирурга по месту жительства.

### Обсуждение

Асимптомные неосложненные псевдокисты поджелудочной железы, не превышающие в диаметре 10 см и существующие лишь несколько недель, обычно купируются самостоятельно [7]. Длительно же сохраняющиеся псевдокисты (более 12 нед) чаще всего самостоятельно не купируются и осложняются в 67 % случаев [8]. Возникновение осложнений в ходе течения данного заболевания требует хирургического лечения посредством чрескожной, эндоскопической или открытой методики. В описываемом клиническом случае мы наблюдали осложненную повреждением прилежащей гастродуоденальной артерии псевдокисту типа 4a по Nealon с кровоизлиянием в её полость.

Формирование псевдоаневризмы артерии является жизнеугрожающим состоянием и требует немедленного хирургического лечения, открытого или эндоваскулярного. Псевдоаневризма может и не иметь каких-либо клинических проявлений, однако она является «бомбой замедленного действия» и требует активной хирургической тактики лечения, в противном случае смертность при возникновении кровотечения из псевдоаневризмы может достигать 40 % [9].

Механизм повреждения сосуда связан в первую очередь с воздействием протеолитических и липолити-

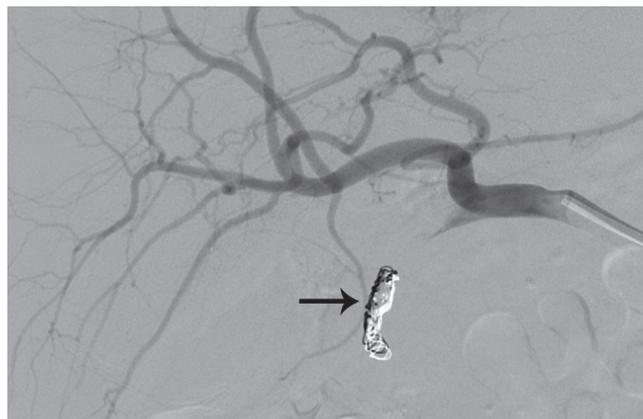


Рис. 3. Прямая селективная целиакография (режим DSA): гастродуоденальная артерия эмболизирована микроспиралями (стрелка)

ческих ферментов, а также с механическим давлением прилегающей псевдокисты на его стенку. Источниками кровотечения в большинстве случаев являются селезеночная, общая печеночная, левая желудочная, гастродуоденальная и панкреатодуоденальная артерии. Аррозия гастродуоденальной артерии псевдокистой, как в описываемом клиническом примере, встречается в 18 % случаев [4]. При этом, если стенка псевдокисты ещё недостаточно истончена, то кровоизлияние может происходить не в её полость, а интра- или ретроперитонеально, реже непосредственно в кишку. Если же кровотечение происходит в полость кисты, то в большинстве случаев будет наблюдаться состояние, именуемое *hemosuccus pancreaticus* – желудочно-кишечное кровотечение из протока поджелудочной железы. Оно характеризуется болью в эпигастрии, меленой или гематохезией. В нашем же клиническом случае *hemosuccus pancreaticus* не наблюдалось, так как псевдокиста не сообщалась с протоковой системой.

Золотым стандартом диагностики артериальной патологии считается прямая селективная ангиография. В случае с аррозивным кровотечением может наблюдаться три типа визуализируемой патологии: наличие псевдоаневризмы, нарушение стенки артерии с неровностью её контуров и непосредственно экстравазация контрастного препарата [2]. Прямая селективная ангиография позволяет не только визуализировать состояние перипанкреатических артерий при подозрении на наличие их аррозии и псевдоаневризмы, но и одновременно выполнить эмболизацию поврежденного сосуда.

На диагностическом этапе эндоваскулярного вмешательства в описываемом клиническом случае была выполнена ангиография как чревного ствола с его ветвями, так и верхней брыжеечной артерии, что является обязательным при панкреатогенных артериальных кровотечениях даже с установленной при КТ/МРТ локализацией [3].

Открытое хирургическое лечение показано у пациентов с нестабильной гемодинамикой, а также у пациентов, у которых источник кровотечения при ангиографии не был выявлен или эндоваскулярная операция была безуспешна или невозможна [5]. Оно выполняется примерно у 17–37 % пациентов с панкреатитом, осложненным кровотечением [10]. Технический успех откры-

той хирургии составляет 70–85 % с уровнем смертности 20–25 % и частотой рецидива кровотечения до 5 % [6, 10].

Оптимальным методом лечения у стабильных пациентов с псевдокистой поджелудочной железы и аррозивным кровотечением принято считать эндоваскулярную операцию на поврежденном сосуде с последующим дренированием псевдокисты [9]. К такому подходу мы и прибегли в описываемом случае.

Эндоваскулярное лечение, при выявлении поврежденной артерии, может заключаться в её эмболизации (микроспиралями, клеевыми и адгезивными композициями, отделяемыми баллонами, окклюдером) или имплантации стент-графта [6]. Такой метод лечения, по данным мировой литературы, имеет высокий уровень технического успеха (80–100 %) и низкий уровень смертности (0–33 %) [6]. В течение ближайших 30 дней после операции рецидив кровотечения наблюдается лишь у 0–17 %, по данным различных авторов [2].

В данном клиническом случае эмболизация выполнялась микроспиралями, с эмболизацией участков артерии как проксимальнее, так и дистальнее зоны поражения, что исключило возможность не только антеградного, но и ретроградного кровенаполнения поврежденного участка артерии. Такая методика является обязательной в качестве профилактики рецидива кровотечения [3].

## Заключение

Выявление панкреатогенной аррозии артерии является показанием к открытому или эндоваскулярному хирургическому вмешательству с целью профилактики такого жизнеугрожающего состояния как аррозивное артериальное кровотечение. Эндоваскулярный метод является золотым стандартом диагностики такого типа патологий и дает возможность эффективного малоинвазивного лечения. Такой подход применим у гемодинамически стабильных пациентов, в противном случае показана ургентная открытая хирургия. С целью достижения технического успеха при планировании вмешательства необходима оценка и мультидисциплинарное обсуждение результатов КТ- или МР-ангиографии, прямой ангиографии и ультразвукового исследования. При выборе методики эмболизации требуется её осуществление таким образом, что бы исключить не только антеградное, но и коллатеральное заполнение пораженного участка артерии.

**Для цитирования:** Попов М.В., Восканян С.Э., Дунаев А.П., Башков А.Н., Аронов М.С., Рудаков В.С., Касумьян А.С., Мальцев В.Н., Кузнецова О.В. Эндоваскулярная эмболизация гастродуоденальной артерии при ее панкреатогенной аррозии: клинический случай // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 88–90.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-88-90

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-88-90

## Endovascular Embolization of Gastroduodenal Artery in its Pancreatogenous Arrosia: a Clinical Case

**M.V. Popov<sup>1</sup>, S.E. Voskanyan<sup>1</sup>, A.P. Dunaev<sup>2</sup>, A.N. Bashkov<sup>1</sup>, M.S. Aronov<sup>1</sup>, V.S. Rudakov<sup>1</sup>, A.S. Kasum'yan<sup>1</sup>, V.N. Mal'tsev<sup>1</sup>, O.V. Kuznetsova<sup>1</sup>**

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: maximmsk@mail.ru;  
2. Moscow City Oncologic Hospital No. 62, Moscow, Russia

M.V. Popov – Doctor; S.E. Voskanyan – Deputy Chief Physician, Dr. Sci. Med.; A.P. Dunaev – Doctor, PhD Med.; A.N. Bashkov – Head of Dep.; M.S. Aronov – Head of Dep., PhD Med.; V.S. Rudakov – Doctor, PhD Med.; A.S. Kasum'yan – Junior Researcher; V.N. Mal'tsev – Leading Researcher, Prof., Dr. Sci. Med.; O.V. Kuznetsova – Vice-Rector, PhD Biol.

### Abstract

Arrosion of the peripancreatic vascular structures is a rare, but life-threatening and it requires surgical treatment. One of the most common causes of arrosion is the presence of pancreatic pseudocyst. Imaging methods play a crucial role not only in terms of identifying the described pathology, but also in planning the tactics of surgical treatment. We present a clinical case of a patient, a 44-year-old male, with pseudocyst in the pancreatic head in the presence of chronic pancreatitis, complicated by bleeding into its cavity as a result of an arrosion of the gastroduodenal artery, which required endovascular embolization and drainage of the pseudocyst. This clinical case shows the possibility of endovascular embolization of the injured gastroduodenal artery with microspirals.

**Key words:** complication of pancreatitis bleeding, pancreatic pseudocyst, pseudoaneurysm, gastroduodenal artery, embolization

Article received: 22.04.019. Accepted for publication: 09.10.2019

### REFERENCES

1. Yadav D, Lowenfels A. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
2. Kim J, Shin J, Yoon H, et al. Endovascular intervention for management of pancreatitis-related bleeding: a retrospective analysis of thirty-seven patients at a single institution. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2015;21(2):140-7. DOI: 10.5152/dir.2014.14085.
3. Barge J, Lopera J. Vascular Complications of Pancreatitis: Role of Interventional Therapy. *Korean J Radiol*. 2012;13(Suppl 1):S45. DOI:10.3348/kjr.2012.13.s1.s45.
4. Olejarz A, Nowikiewicz T, Piotrowski L. Haemorrhagic Shock as a Result of Bleeding to Pancreatic Pseudocysts – The Problem of Emergency Service. *Polish Journal of Surgery*. 2009;81(4). DOI: 10.2478/v10035-009-0029-6.
5. Ferreira J, Tavares A, Costa E, Maciel J. Hemosuccus pancreaticus: a rare complication of chronic pancreatitis. *BMJ Case Rep*. 2015;bcr2015209872. DOI: 10.1136/bcr-2015-209872.
6. Han B, Song Z, Sun B. Hemosuccus pancreaticus: a rare cause of gastrointestinal bleeding. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2012;11(5):479-88. DOI: 10.1016/s1499-3872(12)60211-2
7. Karakayali F. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13412. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13412.
8. Khokha V.M. Collections in acute pancreatitis. *Novosti Khirurgii*. 2013;21(2):111-8. (In Russian) doi:10.18484/2305-0047.2013.2.111
9. Hsu J, Yeh C, Hung C, et al. Management and outcome of bleeding pseudoaneurysm associated with chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2006;6(1). DOI: 10.1186/1471-230x-6-3.
10. Kapoor S, Rao P, Pal S, et al. Hemosuccus pancreaticus: an uncommon cause of gastrointestinal hemorrhage. A case report. *JOP* 2004;5:373-6.

**For citation:** Popov MV, Voskanyan SE, Dunaev AP, Bashkov AN, Aronov MS, Rudakov VS, Kasum'yan AS, Mal'tsev VN, Kuznetsova OV. Endovascular Embolization of Gastroduodenal Artery in its Pancreatogenous Arrosia: a Clinical Case. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(6):88-90. (Russian). DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-88-90

**70 ЛЕТ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ Ю.Г. ГРИГОРЬЕВА**

Исполнилось 70 лет научной деятельности профессора, доктора медицинских наук Юрия Григорьевича Григорьева, ведущего научного сотрудника Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Ю.Г. Григорьев – один из крупных уче-

ных в области радиобиологии ионизирующих и неионизирующих излучений, космической радиобиологии, радиационной гигиены и экстремальной физиологии.

Путь Ю.Г. Григорьева в науке неразрывно связан с развитием медицинской радиологии, радиобиологии различных видов радиации и, прежде всего, с ионизирующей радиацией, космической физиологии и радиационной защиты космонавтов СССР / России. Он был инициатором, организатором и участником ряда широкомасштабных, уникальных по замыслу, экспериментов и научно-практических работ, результаты которых были использованы в системе здравоохранения Министерства обороны РФ, при планировании и осуществлении пилотируемых космических полетов, а также при ликвидации аварии на ЧАЭС.

Ю.Г. Григорьев по окончании академии в 1949 г. был направлен в Институт биофизики АМН СССР и активно включился в биологические исследования, связанные с реализацией Государственной программы по созданию атомного оружия. Юрий Григорьевич оказался на переднем крае радиобиологических исследований с ионизирующей радиацией и принял непосредственное участие в ряде пионерских научных исследований.

В 1953–1954 гг. Ю.Г. Григорьев был откомандирован в Центральный физико-технический институт Минобороны СССР для решения прикладных задач по той же проблеме в интересах МО СССР. К числу приоритетных исследований в ИБФ, безусловно, относятся научные данные, полученные Ю.Г. Григорьевым в работах под руководством проф. М.П. Домшляк по клиническому использованию радиоизотопов фосфора и кобальта. Новизна этих работ позволила создать по указанию А.И. Бурназяна документальный фильм «Атомы несут жизнь». Фильм был создан как пример использования атомной энергии в мирных целях. Этот фильм на 1-ом Международном кинофестивале получил вторую премию по номинации «документальные фильмы».

Ю.Г. Григорьевым впервые опубликованы материалы о функциональных первичных изменениях в коре больших полушарий головного мозга человека при лучевом воздействии. Его перу принадлежит первая в СССР и за рубежом монография о реакциях нервной системы человека на ионизирующее излучение.

В течение нескольких лет Ю.Г. Григорьев проводил исследования по влиянию ионизирующего излучения на нервную систему в малых и больших дозах, по харак-

теру развития патологических процессах в различных системах и органах при молниеносной форме лучевой болезни, была дана характеристика реакциям организма «под лучом».

Ю.Г. Григорьев много лет руководил научным отделом института. Он провел большую работу по рассекретиванию огромного пласта научных итогов, по их редактированию и опубликованию в нескольких несекретных сборниках. Полезность этой работы может быть проиллюстрирована следующим событием. Заведующий лабораторией ИБФ Б.П. Белоусов получил Ленинскую премию посмертно, благодаря тому, что в этом сборнике была помещена его работа, и эта публикация оказалась единственной приоритетной. Таким образом, более 800 научных результатов стали доступны для широкой научной общественности.

Накопленный опыт в области радиобиологии, гигиены ионизирующих излучений и клинических проявлений лучевой болезни позволил Ю.Г. Григорьеву в апреле–мае 1986 г. принять активное участие в ликвидации аварии на ЧАЭС. Юрий Григорьевич был ответственным за госпитализацию больных острой лучевой болезнью в больницу № 6 и членом Правительственной комиссии в Чернобыле. По возвращении в Москву, им была подготовлена и издана памятка для населения по защите от атомной радиации и две соответствующих статьи для радиобиологов и врачей.

В 1964 г. Юрий Григорьевич по приказу 3 ГУ Минздрава СССР принял участие в организации Института медико-биологических проблем МЗ СССР и возглавил исследования по космической радиобиологии, разработке нормативов для космонавтов. При участии Ю.Г. Григорьева были разработаны допустимые уровни облучения космонавтов при осуществлении околоземных космических полетов. Им была создана Государственная служба радиационной безопасности пилотируемых космических полетов.

Под руководством профессора Ю.Г. Григорьева и при его участии был проведен многолетний уникальный эксперимент по оценке радиационной опасности для космического экипажа при полете к Марсу, вошедший в историю радиобиологии под названием «Хронический эксперимент». Был создан специальный полигон, позволивший осуществить ежедневное круглосуточное равномерное хроническое гамма-облучение 246 собак в течение 3 и 6 лет с одновременным моделированием воздействия излучения от солнечных вспышек (рис. 1). При облучении было использовано три уровня годовых доз: 25, 75 и 150 сГр.

За собаками был установлен ежедневный ветеринарный контроль. Через каждые два месяца проводили глубокое комплексное обследование всех собак с изучением практически всех систем организма в течение всех периодов облучения и в последующие 10 лет после хронического облучения до естественной гибели животных. Для проведения этого многолетнего эксперимента (создание условий хронических и острых облучений, отбор опытных 246 собак из 1000 выловленных животных, проведение самого эксперимента и исследование отда-

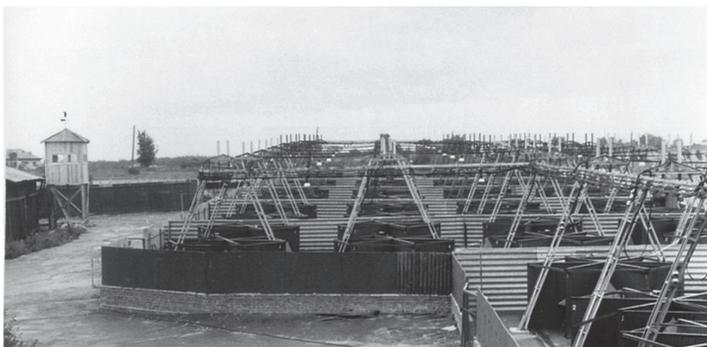


Рис. 1. Комплекс для проведения «Хронического эксперимента» на 246 собаках

ленных последствий до естественной гибели животных) потребовалось 20 лет.

По результатам этого «Хронического эксперимента» впервые в экспериментальных условиях при строгом дозиметрическом контроле был установлен практически безопасный для здоровья человека уровень пожизненного внешнего гамма-облучения.

Итоги «Хронического эксперимента» оказались уникальными и очень значимыми не только для общей и космической радиобиологии, но и в оценке радиационной опасности для населения последствий аварии на ЧАЭС: было отменено решение о выселении населения из г. Брагина (БССР), попавшего в зону радиоактивного загрязнения.

Монография «Соматические эффекты хронического гамма-облучения» (1986), в которой подробно представлены эти уникальные результаты, мгновенно стала научным бестселлером. По материалам «Хронического эксперимента» было подготовлено под руководством Ю.Г. Григорьева и успешно защищено 12 диссертаций, включая две докторских.

Была выдвинута идея, что наличие умеренной гипоксии в кабине космического корабля может повысить радиорезистентность организма космонавта. Возникла необходимость подтвердить эту гипотезу в условиях длительного пребывания экспериментальных животных в естественных условиях гипоксии.

В течение 7 лет под непосредственным руководством Ю.Г. Григорьева были проведены исследования по модификации радиобиологических эффектов в условиях длительного постоянного воздействия умеренной высокогорной гипоксии. В этих целях были организованы две высокогорные базы: одна – в Киргизии на перевале Туя-Ашу на высоте 3200 м, вторая – в Казахстане на Тянь-Шаньской высокогорной научной станции на высоте 3340 м. На этих базах были установлены гамма-источники. Животных (крыс и собак) облучали в широком диапазоне доз на различные сроки адаптации к высокогорью. Контрольных животных параллельно облучали на Московской базе ИМБП «Планерная», а также в г. Фрунзе в Киргизском медицинском институте и в Онкологическом центре Алма-Аты.

Анализ полученных результатов семилетних исследований показал, что адаптация к факторам высокогорья способствует мобилизации защитных сил организма и повышению его радиорезистентности. Коэффициент



Рис. 2. Ч. Бери и Ю.Г. Григорьев, 1971

увеличения радиорезистентности по реакции критических систем увеличивался до 3.

Для решения задач по радиационной безопасности пилотируемых космических полетов под руководством Юрия Григорьевича была проведена серия исследований по оценке биологического действия тяжелых ионов и протонов на искусственных спутниках Земли и на ускорителях в Объединённом институте ядерных исследований в г. Дубне.

В результате многолетних опытов получен большой массив данных о биологическом действии протонов и многозарядных ионов. Были определены коэффициенты относительной биологической эффективности (ОБЭ) для протонов в многочисленных экспериментах на синхротроне в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ

В экспериментах на искусственных спутниках Земли «Космос-110», «Космос-368», «Космос-782», «Космос-690», «Зонд-5, 6 и 8», космической станции «Салют» проводили исследования по оценке формирования участка поражения биообъекта тяжелыми ионами. В этих исследованиях принимали участие большие коллективы научных учреждений СССР, а также специалисты Болгарии, Венгрии, Польши, Франции и др. стран. Общую координацию работ осуществлял профессор Ю.Г. Григорьев.

В связи с подготовкой совместного космического полета корабля «Союз – Аполлон» Ю.Г. Григорьев вылетал в Хьюстон, в центр подготовки космонавтов США. Он был гостем руководителя медицинской службы пилотируемых космических полетов США Ч. Бери (рис. 2). В ходе визита удалось ознакомиться со многими разработками США, связанными с радиационной службой безопасности пилотируемых полетов, с испытательными стендами, с компоновкой реального космического корабля «Аполлон». Была вручена памятная медаль, посвященная полету «Аполлон-11» на Луну.

В 1968 г. на Международном конгрессе в Японии Ю.Г. Григорьев был избран председателем Рабочей группы 5COSPAN. Эта группа объединяла ученых многих стран мира, работающих в области медико-биологических исследований в космосе. РГ5 координировала исследования в области космической биологии и медицины, рассматривала итоги наземных и полетных экспериментов, способствовала перспективным исследованиям. Это требовало от председателя большого морального напряжения, экстремальных умственных и физических

усилий. Конгрессы COSPAR проходили ежегодно в разных странах, проводились ежегодные заседания бюро РГ5, а председатель должен был участвовать в заседаниях исполнительного комитета. Конечно, возглавляя РГ5 в течение 8 лет, Юрий Григорьевич имел возможность установить творческие контакты со многими учеными мира.

По инициативе и под руководством Ю.Г. Григорьева в 1974 г. был проведен первый и единственный до сих пор эксперимент в космосе с крысами, которые были подвергнуты гамма-облучению на борту спутника на 10-е сутки полета и с последующей посадкой облученных животных на 21-е сутки полета.

Ю.Г. Григорьевым с участием его коллег была организована Государственная оперативная служба радиационной безопасности пилотируемых космических полетов, которую он возглавлял на протяжении 10 лет. По итогам проведенной работы 1979 г. ему была присуждена Государственная премия СССР.

В 1977 г. Ю.Г. Григорьев вернулся в Институт биофизики Минздрава СССР и возглавил широкий комплекс исследований по биологическому действию неионизирующих излучений. На базе отдела неионизирующих излучений им был сформирован большой научный коллектив и создана современная экспериментальная база для проведения исследований по биологическому действию и нормированию электромагнитных и акустических полей, в т.ч. инфразвука. Это позволило в короткие сроки получить большой массив данных, позволивший оценить характер реакции организма на действие электромагнитных полей радиочастотного диапазона (ЭМП РЧ) нетепловых уровней, роль модуляции в развитии биоэффекта, определить критические системы организма при воздействии этих видов излучения. Юрий Григорьевич принял участие в разработке первых в СССР государственных нормативов электромагнитных полей радиочастот (1984), которые являются неизменными до сих пор.

В настоящее время особое значение приобрели работы по оценке опасности для населения электромагнитных полей мобильной связи, научным руководителем которых является Юрий Григорьевич.

Проблема нормирования ЭМП РЧ стала очень значимой, т.к. стандарты России от стандартов ICNIRP отличались на два порядка – 10 и 1000 мкВт/см<sup>2</sup> соответственно. Научно-консультативный Комитет международной программы «ЭМП и здоровье» ВОЗ в 2005 г. по предложению российских ученых (в т.ч. Ю.Г. Григорьева) принял решение подтвердить ранее полученные результаты в СССР по биоэффектам хронического воздействия ЭМП РЧ малой интенсивности в целях определения научной базы для нормирования ЭМП РЧ.

Весь цикл экспериментов, включая обработку полученного материала, анализ результатов и формулирование заключения, был проведен при участии научного наблюдательного комитета, представляющего ученых Германии, Италии и США.

Результаты эксперимента подтвердили ранее полученные данные в СССР об индукции аутоиммунного ответа (образование антител к тканям мозга) при хро-

ническом воздействии ЭМП РЧ низкой интенсивности (30 дней воздействия по 7 ч в сутки с плотностью потока энергии 500 мкВт/см<sup>2</sup>).

Полученные результаты также подтвердили правомерность использования базы данных о нетепловых механизмах биологического действия ЭМП РЧ низкого уровня интенсивности для обоснования стандартов для ЭМП РЧ в СССР (1984).

На протяжении более 25 лет Ю.Г. Григорьев активно выступает с предупреждением о возможности развития отдаленных последствий облучения у пользователей сотовыми телефонами. Как в нашей стране, так и за рубежом профессор Григорьев признан ведущим специалистом по проблеме оценки опасности и нормированию электромагнитных полей вообще, и создаваемых мобильной связью в частности.

Ю.Г. Григорьев на протяжении 18 лет был председателем Российского национального комитета по защите от неионизирующих излучений, является членом бюро Научного совета по проблемам радиобиологии РАН, членом Российской научной комиссии по защите от ионизирующей радиации, постоянным членом консультативного комитета ВОЗ по международной программе «Электромагнитные поля и здоровье человека», Международной комиссии по электромагнитной безопасности (ICEM8), членом редколлегии журнала «Радиационная биология. Радиоэкология». Он активно работал в Большой медицинской энциклопедии (БМЭ).

Ю.Г. Григорьев является автором более 400 научных работ и 23 монографий, четырех СанПиН-ов: по электромагнитной безопасности для населения и по радиационной безопасности космических полетов, по сотовой связи и гипогеомагнитной среде обитания. Им создана школа в области радиобиологии ионизирующих и неионизирующих излучений, гигиены и экстремальной физиологии. Под его руководством было подготовлено и успешно защищено более 70 кандидатских и докторских диссертаций.

Ю.Г. Григорьев неоднократно выступал с докладами за рубежом на международных научных форумах, участвовал в международных переговорах и разработке международных программ.

Как участник Великой Отечественной войны Ю.Г. Григорьев имеет боевые награды. За научные достижения в области радиационной безопасности пилотируемых космических полетов ему присуждена Государственная премия СССР. Он награжден орденами Ленина, Трудового Красного Знамени и орденом «Знак Почета», Грамотой Президиума Верховного совета РСФСР, «золотым крестом» ФМБА РФ.

Многогранная деятельность Ю.Г. Григорьева, в которой воплотился дар исследователя, талант организатора, опыт педагога, реализм практика и оптимизм ученого, его склонность к обобщению, научная интуиция, целеустремленность в сочетании с доброжелательным отношением к своим коллегам, – достойный пример для молодого поколения.

*А.Ю. Бушманов  
Зам. генерального директора по науке  
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России*

## УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ» в 2019 году

### Радиационная биология

И.К. Беляев. Защита сперматогенеза бета-каротином при радиационных воздействиях. Сообщение 2: Обогащение каротиноидом при однократном остром внешнем гамма-облучении. 64. № 1. С. 15–20.

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, А.А. Вайнсон, М.В. Калинина, А.П. Бирюков. Сила связи. Сообщение 1. Градация относительного риска. 64. № 4. С. 5–17.

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, М.В. Калинина, А.П. Бирюков, Е.М. Ласточкина, Д.В. Молодцова, А.А. Вайнсон. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции. 64. № 6. С. 12–24.

Г.М. Минкабирова, С.А. Абдуллаев. Увеличение содержания внеклеточной ядерной и митохондриальной ДНК в моче крыс после рентгеновского облучения или введения блеомицина. 64. № 5. С. 5–8.

Ю.П. Семочкина, А.В. Родина, Е.Ю. Москалева, Е.С. Жорова, В.П. Сапрыкин, С.С. Арзуманов, В.В. Сафронov. Злокачественная трансформация мезенхимальных стволовых клеток из разных тканей мыши после смешанного гамма нейтронного облучения *in vitro*. 64. № 1. С. 5–14.

А.А. Цишнатти, М.В. Пустовалова, А.К. Грехова, А.Ю. Бушманов, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, В.А. Никитина, В.А. Брунчуков, Д.Ю. Усупжанова, И.М. Барабаш, Ю.А. Федотов, Н.Ю. Воробьева, А.С. Самойлов. Влияние облучения в сверхвысоких дозах на криоконсервированные мезенхимальные стволовые клетки: двунитевые разрывы ДНК и пролиферативная активность. 64. № 4. С. 18–24.

### Радиационная безопасность

М.И. Грачев, Ю.А. Саленко, Г.П. Фролов, Б.Б. Мороз. К вопросу категорирования угроз радиологического терроризма. 64. № 6. С. 37–43.

V.F. Demin, A.A. Golosnaya, S.A. Korolev, V.P. Kuznetsov, V.I. Makarov, V.M. Shmelev Issues of Safety and Civil Liability Insurance for Nuclear Damage from Small Nuclear Power Plants. 64. № 6. С. 31–36.

В.К. Кузнецов, Н.И. Санжарова, А.В. Панов, Н.Н. Исамов. Радиационно-экологический мониторинг агроэкосистем в зоне воздействия АЭС: методология и результаты исследований. 64. № 4. С. 25–31.

А.Б. Майзик, И.П. Коренков, А.Г. Цовьянов, Т.Н. Лашенцова, В.Н. Клочков. Комплексные организационные и методические подходы к выводу из эксплуатации хранилищ РАО. 64. № 3. С. 32–39.

А.В. Симаков, Ю.В. Абрамов. К разработке новых редакций норм радиационной безопасности и основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности. 64. № 5. С. 15–19.

В.Ю. Соловьев, А.Ю. Бушманов, В.В. Зорин, М.И. Грачев. Концептуальный подход к созданию комплексной системы противорадиационной защиты в условиях воздействия высокодозных полей ионизирующего излучения. 64. № 6. С. 25–30.

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. Оценка радиационной обстановки в районе расположения судоремонтных предприятий, осуществляющих утилизацию судов ядерной энергетической установкой. 64. № 5. С. 9–14.

### Радиационная медицина

И.А. Галстян, А.С. Кретов, Л.А. Мерзликин, И.В. Власова, А.Ю. Бушманов, Ю.Д. Удалов. Возможные критерии установления диагноза профессионального рака легкого у работников урановых шахт. 64. № 1. С. 26–30.

М.О. Дегтева, Б.А. Напье, Е.И. Толстых, Е.А. Шишкина, Н.Г. Бугров, Л.Ю. Крестинина, А.В. Аклев. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи. 64. № 3. С. 46–53.

И.М. Петоян, А.М. Лягинская, А.П. Ермалицкий, В.В. Купцов, Н.М. Карелина, А.Г. Цовьянов, А.С. Самойлов. Состояние репродуктивного здоровья мужчин персонала Курской АЭС. 64. № 1. С. 21–25.

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. 64. № 5. С. 20–27.

Ф.С. Торубаров, М.В. Кулешова, С.Н. Лукьянова, З.В. Зверева, А.С. Самойлов. Спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с неврологическими нарушениями. 64. № 3. С. 40–45.

М.В. Халюзова, М.М. Цыганов, Д.С. Исубакова, Е.В. Брониковская, Т.В. Усова, Н.В. Литвяков, А.Б. Карпов, Л.Р. Тахауова, Р.М. Тахауов. Полногеномное ассоциативное исследование связи полиморфных локусов с повышенной частотой хромосомных aberrаций у лиц, подвергавшихся длительному радиационному воздействию. 64. № 4. С. 32–40.

### Радиационная эпидемиология

А.Р. Туков, И.Л. Шафранский, А.Г. Цовьянов, А.П. Бирюков, И.В. Сидорин, О.Н. Прохорова, В.Е. Журавлева, В.В. Уйба. Оценка радиационного риска возникновения злокачественных новообразований с учетом доз различных видов облучения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников атомной промышленности. 64. № 3. С. 54–57.

А.И. Горский, М.А. Максютов, К.А. Туманов, О.К. Власов, Е.В. Кочергина, Н.С. Зеленская, С.Ю. Чекин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн, В.К. Иванов. Анализ статистических связей смертности от злокачественных новообразований с дозой облучения радионуклидами населения регионов, загрязненных вследствие аварии на ЧАЭС. 64. № 6. С. 5–11.

### Протоны

А.В. Агапов, В.Н. Гаевский, Е.В. Кижаяев, Я.В. Курганский, Е.И. Лучин, Г.Н. Мицын, А.Г. Молоканов, М.А. Цейтлина, С.В. Швидкой, К.Н. Шипулин. 64. № 2. С. 61–69.

А.В. Белоусов, Р.Б. Бахтиозин, М.А. Колыванова, Г.А. Крусанов, Л.И. Шулепова, В.Н. Мороз. Вычисление

глубинной зависимости ОБЭ клинических пучков протонов. 64. № 3. С. 5–10.

А.Ю. Бушманов, И.Н. Шейно, А.А. Липенгольц, А.Н. Соловьев, С.Н. Корякин. Перспективы применения комбинированных технологий в протонной терапии злокачественных новообразований. 64. № 3. С. 11–18.

А.А. Иванов, Т.М. Бычкова, О.В. Никитенко, И.Б. Ушаков. Радиобиологические эффекты протонов. 64. № 3. С. 19–31.

В.А. Климанов, А.С. Самойлов, А.Э. Гаджинов, Я.А. Пешков. Физика планирования протонной лучевой терапии. 64. № 2. С. 23–32.

О.В. Кузнецова, А.С. Самойлов, О.И. Волпянская. О подготовке кадров для ядерной медицины. 64. № 2. С. 82–88.

А.С. Самойлов, Ж.Ж. Смирнова, В.А. Климанов, В.В. Яковлев, Л.И. Шулепова, Ю.Д. Удалов. Основные направления клинического применения современной протонной лучевой терапии. 64. № 2. С. 41–51.

К.Н. Ляхова, И.А. Колесникова, Д.М. Утина, Ю.С. Северюхин, Н.Н. Буденная, А.Н. Абросимова, А.Г. Молоканов, М. Лалковичова, А.А. Иванов. Морфофункциональные показатели воздействия протонов на центральную нервную систему. 64. № 2. С. 75–81.

К.Е. Медведева, И.А. Гулидов, Ю.С. Мардынский, Д.В. Гоголин, К.Б. Гордон, А.В. Семенов, О.Г. Лепилина, А.Д. Каприн, А.А. Костин, С.А. Иванов. Возможности протонной терапии при повторном облучении рецидивных глиом. 64. № 2. С. 70–74.

В.В. Уйба, Ю.Д. Удалов, А.О. Лебедев, Л.И. Шулепова. Перспективы внедрения технологий ядерной медицины в системе ФМБА России. 64. № 2. С. 5–10.

В.С. Хорошков. История и перспективы протонной лучевой терапии. 64. № 2. С. 52–60.

А.Г. Цовьянов, П.П. Ганцовский, Н.К. Шандала, С.М. Шинкарев, В.В. Романов. Проблема обеспечения радиационной безопасности персонала при эксплуатации терапевтических ускорителей протонов на примере центра протонной терапии в Дмитровграде. 64. № 2. С. 33–40.

А.П. Черняев, Г.И. Кленов, А.Ю. Бушманов, А.А. Пряничников, М.А. Белихин, Е.Н. Лыкова. Ускорители протонов в лучевой терапии. 64. № 2. С. 11–22.

### Неионизирующее излучение

Ю.Л. Рыбаков, В.М. Гукасов, Ю.П. Козлов. Влияние общего воздействия слабого низкочастотного вихревого магнитного поля на систему естественной противоопухолевой резистентности организма. 64. № 6. С. 44–51.

### Лучевая диагностика

Н.С. Воротынцева, В.В. Орлова. Лучевое обследование новорожденных при общей терапевтической гипотермии. 64. № 1. С. 31–37.

В.П. Золотницкая, В.И. Амосов, А.А. Сперанская, А.В. Тишков, В.А. Ратников. Нарушение кровообращения в легких и развитие хронической дыхательной недостаточности у пациентов с обычной интерстициальной пневмонией. 64. № 6. С. 51–56.

К.А. Хасанова, И.Е. Тюрин, С.А. Рыжов, Е.В. Кижаяев. Снижение дозовой нагрузки при проведении компьютерной томографии у детей. 64. № 1. С. 38–44.

В.И. Чернов, Е.А. Дудникова, В.Е. Гольдберг, Т.Л. Кравчук, А.В. Данилова, Р.В. Зельчан, А.А. Медведева,

И.Г. Синилкин, О.Д. Брагина, Ю.В. Белевич, Е.С. Королева. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний. 64. № 3. С. 58–63.

Н.С. Яковлева, В.И. Амосов, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, Р.А. Ратников. Компьютерная томография в диагностике различных форм амиодарон-индуцированной легочной токсичности. 64. № 5. С. 28–34.

### Лучевая терапия

А.В. Бойко, Е.А. Дунаева, Л.В. Демидова, Б.Я. Алексеев, А.В. Леонтьев, О.Б. Дубовецкая, Л.Г. Серова. Лучевая терапия у больных раком шейки матки, осложненным гидронефрозом. 64. № 4. С. 41–47.

Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.А. Анискин, А.В. Польшовский, Ж.М. Мадыаров, С.И. Ткачев, А.В. Егорова, А.С. Анискина. Эволюция неоадьювантного и адьювантного компонентов комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки. 64. № 3. С. 64–73.

В.А. Лисин. О выборе соотношения доз нейтронов и фотонов при нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований. 64. № 6. С. 57–63.

Е.С. Сухих, Л.Г. Сухих, О.Ю. Анискина, П.В. Ижевский, И.Н. Шейно. Дозиметрическая оценка различных методик сочетанной лучевой терапии больных раком шейки матки. 64. № 1. С. 45–52.

И.М. Лебедево, Б.М. Гавриков, Т.Н. Борисова. Метод количественной оценки размера и плотности опухоли при адаптивной лучевой терапии по КТ-изображениям. 64. № 6. С. 64–69.

### Ядерная медицина

Р.В. Зельчан, И.Г. Синилкин, А.А. Медведева, О.Д. Брагина, В.И. Чернов. Изучение фармакокинетики нового радиофармацевтического препарата на основе меченой технецием-99m производной глюкозы. 64. № 5. С. 35–41.

Б.Я. Наркевич, С.В. Ширяев, И.В. Лагутинова, Ю.В. Байденко, Т.К. Харитишвили, Н.С. Петроченко. Радиометрический контроль утечки химиопрепарата при регионарной перфузии хирургически изолированной конечности. 64. № 4. С. 48–55.

### Радиационная физика, техники и дозиметрия

А.В. Белоусов, М.В. Желтоножская, Е.Н. Лыкова, П.Д. Ремизов, А.П. Черняев, В.Н. Яценко. Исследование возможности получения радионуклида  $^{131}\text{Cs}$  для брахитерапии фотоядерным способом. 64. № 1. С. 53–57.

В.А. Климанов, Ж.Ж. Галютдинова, М.А. Колыванова. Соотношение между поглощенной дозой, кермой и ионизационной кермой для полей малых размеров. 64. № 3. С. 74–77.

Yu.A. Kurachenko, N.A. Onischuk, Eu.S. Matusевич, V.V. Korobeynikov. High-Intensity Bremsstrahlung of Electron Accelerator in Photoneutron and Radioisotopes Production for Medicine. 64. №5. С. 42–47.

Ю.А. Кураченко, Е.А. Онищук, Е.С. Матусевич, В.В. Коробейников. Производство фотонейтронов и радиозотопов для медицины тормозным излучением на промышленных электронных ускорителях. 64. № 5. С. 48–53.

Е.Н. Лыкова, М.В. Желтоножская, Ф.Ю. Смирнов, П.И. Руднев, А.П. Черняев, И.В. Чешигин, В.Н. Яценко. Исследование потока тормозных фотонов и нейтронов при работе медицинского ускорителя электронов. 64. № 3. С. 78–83.

E.S. Sukhikh, L.G. Sukhikh, E.I. Malikov, P.V. Izhevsky, I.N. Sheino, A.V. Vertinsky, A.A. Baulin. Uncertainty of Measured Absorbed Dose by Gafchromic EBT3 Dosimeter for Clinical Electron and Photon Beams of Medical Accelerators. 64. № 4. С. 56–63. (на сайте журнала расположена русская версия статьи: Е.С. Сухих, Л.Г. Сухих, Е.И. Маликов, П.В. Ижевский, И.Н. Шейно, А.В. Вертинский, А.А. Баулин. Неопределенности поглощенной дозы, измеренной дозиметром Gafchromic EBT3 на клинических электронных и фотонных пучках медицинских ускорителей. 64. № 4.)

### Обзор

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. 64. № 5. С. 58–68.

И.А. Знаменский, А.К. Кондаков, Д.Ю. Мосин, П.А. Никитин, А.В. Созыкин, А.М. Филимонова, М.М. Берегов. Позитронная эмиссионная томография с рубидием-82 в исследованиях перфузии миокарда. 64. № 6. С. 82–87.

O.K. Kurpeshev, J. Van der Zee, M. Cavagnaro. Hyperthermia for Deep Seated Tumours – Possibilities of Heating with Capacitive Devices. 64. № 4. С. 64–75.

С.А. Смолин. Лучевая нагрузка на медицинский персонал, сопровождающий пациента при близкофокусной рентгенотерапии детей. 64. № 5. С. 54–57.

А.В. Хмелев. Анализ состояния радионуклидного обеспечения позитронной эмиссионной томографии. 64. № 6. С. 70–81.

### Дискуссия

П.А. Калинин, Д.В. Понамарева. Этико-правовые аспекты регулирования геномных исследований в международной и российской практике. 64. № 5. С. 69–70.

A.S. Samoylov, E.V. Goloborodko, T.A. Astrelina, E.V. Dedova, I.V. Chukovskaya, T.V. Gubaeva. Legal Aspects of Evaluating the Genetic Consequences of Medical Exposure. 64. № 5. С. 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. 64. № 5. С. 73–75.

### Подготовка лучевых специалистов

Е.И. Маткевич, В.Е. Сеницын, И.В. Иванов. Образовательные интернет-ресурсы для подготовки врачей-рентгенологов. 64. № 1. С. 58–66.

### Рецензии

Ю.Г. Мокров. Рецензия на монографию Казакова С.В., Уткина С.С. «Исследование проблем обеспечения радиационной безопасности водных экосистем». 64. № 1. С. 67–68.

### В помощь практическому врачу

О.А. Кравец, А.В. Дубинина, Е.В. Тарачкова, О.В. Козлов, Е.А. Романова. Брахитерапия местнораспространенного рака шейки матки: методические аспекты. 64. № 5. С. 76–80.

А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, Я.А. Щипахина, А.С. Неред, А.Б. Блудов, С.В. Ширяев. Роль ОФЭКТ/КТ и МРТ в дифференциальной диагностике поражения скелета (клинический случай). 64. № 1. С. 69–73.

А.А. Левитов, В.И. Дога, Г.С. Белицкая. Слот-рентгенография. Новые возможности лучевой диагностики. 64. № 1. С. 74–79.

М.В. Попов, С.Э. Восканян, А.П. Дунаев, А.Н. Башков, М.С. Аронов, В.С. Рудаков, А.С. Касумьян, В.Н. Мальцев, О.В. Кузнецова. Эндоваскулярная эмболизация гастродуоденальной артерии при ее панкреатогенной аррозии: клинический случай. 64. № 6. С. 88–90.

A.D. Ryzhkov, A.S. Krylov, G.N. Machak, S.M. Kaspshik, A.V. Bludov, Y.A. Shchipakhina, N.V. Kochergina. SPECT/CT in Treatment Monitoring of Osteosarcoma's Metastases. 64. № 4. С. 76–88.

### Хроника

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. Итоги 66-й сессии научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 10–14 июня 2019 г.). 64. № 5. С. 81–88.

### Юбилей

Памяти Валерия Викторовича Бочкарева. 100 лет со дня рождения (1918–1989), 64. № 4.

Прошлое и настоящее лучевой диагностики и лечения злокачественных опухолей. (К 100-летию ФГБУ «РНЦР ХТ им. академика А.М. Гранова» Минздрава России. 64. № 3. С. 85–88.

70 лет научной деятельности Ю.Г. Григорьева. 64. № 6. С. 91–93.

### Библиография

Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» (на русском языке). 64. № 1. С. 80–84.

Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» (на английском языке). 64. № 1. С. 85–88.

Указатель статей, опубликованных в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2019 году. 64. № 6. С. 94–96