ISSN 1024-6177 (Print)
ISSN 2618-9615 (Online)

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2021

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2021 5

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATSIONNAIA BEZOPASNOST

VIII СЪЕЗД ПО РАДИАЦИОННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

В Год науки и технологий состоялось знаменательное для всего научного сообщества мероприятие – открытие VIII Съезда по радиационным исследованиям. Первые пленарные заседания прошли 12 октября в ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, который в этом году отмечает свой 75-летний юбилей.

Руководитель ФМБА России Вероника Игоревна Скворцова прислала в адрес участников приветственное письмо, где подчеркнула ведущую роль ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности страны, а также уникальность его программ профессионального долголетия сотрудников атомной отрасли. Зачитал поздравительное письмо участникам заместитель руководителя Игорь Владимирович Борисевич.

Вступительное слово произнес генеральный директор Центра, член-корреспондент РАН Александр Сергеевич Самойлов. Он отметил особенную значимость сотрудничества ФМБЦ им А.И. Бурназяна с РАН и выразил надежду на укрепление профессиональной дружбы и реализацию новых совместных проектов.

В рамках первого дня Съезда были представлены доклады по темам радиационных аварий, лучевой терапии, радиационной биологии, хронического облучения и разработки противолучевых средств в России.

Мероприятия прошли в гибридном офлайн- и онлайн-формате.

ДЕЛЕГАЦИЯ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ ПРИНЯЛА УЧАСТИЕ СЕМИНАРЕ «О ВОПРОСАХ ЗАМЫКАНИЯ ЯДЕРНОГО ТОПЛИВНОГО ЦИКЛА»

13 октября в режиме видеоконференции под председательством научного руководителя НИОКР проектного направления «Прорыв», члена-корреспондента РАН Валерия Ивановича Рачкова встретились более 140 представителей организаций операторов, регуляторов, специалистов исследовательских учреждений и организаций технической поддержки Госкорпорации «Росатом».

Генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России Александр Сергеевич Самойлов выступил с докладом «Результаты первого этапа радиационно-гигиенических исследований экспериментального производства смешанного нитридного уран-плутониевого топлива на АО «СХК», в котором были подведены основные итоги работы исследовательских коллективов отделов 3 и 4 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России за период 2018-2021 гг.

В состав участников семинара также вошли заместители генерального директора Наталия Константиновна Шандала, Олег Викторович Паринов, заведующий отделом промышленной радиационной гигиены Сергей Михайлович Шинкарев, заведующий лабораторией радиационно-гигиенических исследований Александр Георгиевич Цовьянов.

В ходе дискуссии руководитель научного направления «Прорыв», профессор Евгений Олегович Адамов отметил значительные достижения специалистов Центра и определил задачи дальнейших исследований.

пресс-служба ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES
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 Radiadiatsionnaia Bezopasnost

2021 Том 66 №5

Периодический научный журнал. Издается с 1956 года
Periodical Scientific Journal. Published since 1956

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.
The journal is included in the list of HAC (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)

Учредители:
Российская академия наук
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Журнал выходит при поддержке Федерального медико-биологического агентства России (ФМБА России)

Редакционная коллегия:
Г.М. Аветисов – д.б.н., проф.; А.П. Бирюков – д.м.н., проф.; А.В. Бойко – д.м.н., проф.;
А.Ю. Бушманов – д.б.н., проф., зам. главного редактора; А.А. Вайнсон – д.б.н., проф.; И.П. Коренков – д.б.н., к.т.н, проф.;
А.Н. Котеров – д.б.н.; М. Марков Ph.D, проф., США; Б.Я. Наркевич – д.т.н., к.ф.-м.н., проф., научный редактор;
К.Н. Нурлыбаев – к.т.н.; В.В. Романов; А.С. Самойлов – д.м.н., проф., член-корр. РАН, главный редактор;
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., проф.; 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

Заведующий редакцией С.В. Боровков
Компьютерная верстка С.К. Лихачева
Технический редактор И.К. Соколова
Адрес редакции журнала:
123098, Москва, ул. Живописная, 46
Телефон: (499) 190-59-60

E-mail: medradiol@fmbcfmba.ru
Сайт журнала: http://medradiol.fmbafmbc.ru/
Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814
Подписано в печать 27.10.2021. Формат 60×90/8
Печать офсетная. 15,25 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2004
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

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

ISSN 1024-6177 (Print)
ISSN 2618-9615 (Online)

Founders:
Russian Academy of Sciences
Ministry of Healthcare of the Russian Federation
The journal is published with the support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA of Russia)

Editorial Board:
G.M. Avetisov – Dr. Sci. Biol., Prof.; A.P. Biryukov – Dr. Sci. Med., Prof.; A.V. Boiko – Dr. Sci. Med., Prof.;
A.Y. Bushmanov – Dr. Sci. Med., Prof., Deputy Editor-in-Chief; A.A. Vaynson – Dr. Sci. Biol., Prof.;
I.P. Korenkov – Dr. Sci. Biol., PhD Tech., Prof.; A. N. Koterov – Dr. Sci. Biol.; M.S. Markov – Prof., USA;
B.Ya. Narkevich – Dr. Sci. Tech., PhD Phys-Math., Prof., Sci. Editor; K.N. Nurlybaev – PhD. Tech; V.V. Romanov;
A.S. Samoylov – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS, Editor-in-Chief; M.K. Sneve – PhD, Norway;
S.I. Tkachev – Dr. Sci. Med., Prof.; I.E. Tiurin – Dr. Sci. Med., Prof.; P.R. Worthington – PhD, Prof., USA;
N. K. Shandala – Dr. Sci. Med.; A.V. Shafirkin – Dr. Sci.Biol., Prof.; 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, UNSCEAR Representative Member of the IAEA, Argentina; 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. Oganesyan – 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

Head of Editorial Office: S.V. Borovkov
Computer-aided makeup: S.K. Lihacheva
Technical Editor: I.K. Sokolova
Editorial Office Address:
46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098
Phone:: (499) 190-59-60

E-mail: medradiol@fmbcfmba.ru
The journal website: http://medradiol.fmbafmbc.ru/
The annual subscription index Agency "Rospechat" – 71814
Signed to print 27.10.2021. Format 60×90/8
Offset printing. 15,25 printed sheets. 1000 copies. Order 2004
Printed by SRC-FMBC.
123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 5 – 2021

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

5 **Влияние мощного неионизирующего терагерцового излучения на здоровые и опухолевые клетки человека нейрального происхождения**
Шаталова Р.О., Гурова С.А., Ревкова В.А., Ильина И.В., Ситников Д.С.

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

11 **О дозовом коэффициенте гексафторида урана**
Бабенко С.П., Бадьин А.В.

18 **Соотношение уровней экстраверсии и флюидного интеллекта как предиктор профессиональной успешности операторов**
Косенков А.А.

23 **Радиационно-гигиенические исследования экспериментального производства смешанного нитридного уран-плутониевого топлива на АО «СХК». Часть 1: Методы и результаты**
Ильин Л.А., Самойлов А.С., Цовьянов А.Г., Шинкарев С.М., Шандала Н.К., Ганцовский П.П., Карев А.Е., Кухта Б.А., Симаков А.В., Клочков В.Н., Коренков И.П., Лягинская А.М., Паринов О.В., Соломатин В.М., Изместьев К.М.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

33 **Применение дезоксирибонуклеата натрия для профилактики лучевого цистита у пациентов с раком тела или шейки матки**
Скопин П.И., Ивашин, А.А. Скопина Ю.А., Козина Ю.В., Зуков Р.А., Сипров А.В., Слепов Е.В.

39 **Поиск предикторов радиочувствительности аденокарциномы прямой кишки**
Вологирова М.А., Волченко Н.Н., Замулаева И.А., Дрошнева И.В., Бойко А.В., Сидоров Д.В.

45 **Пациенториентированный алгоритм работы рентгенотерапевтического кабинета онкологического диспансера**
Зуенкова Ю.А., Кича Д.И., Абрамов А.Ю., Буйнова Ю.Г., Клисова Л.М.

50 **Роль интенсификации неоадъювантного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки**
Полыновский А.В., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Ткачев С.И., Черных М.В., Сураева Ю.Э. Мадьяров Ж.М., Анискин А.А., Колобанова Е.С.

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

59 **Потенциальные возможности методов ядерной медицины в диагностике возрастных изменений сердечно-сосудистой системы**
Воронцова М.В., Обрезан А.А., Обрезан А.Г.

66 **Актуальные аспекты применения радиофармацевтических лекарственных препаратов в ПЭТ-исследованиях**
Хмелев А.В.

РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

78 **Заболеваемость детского населения г. Лермонтова, расположенного в районе «уранового наследия»**
Лягинская А.М., Шандала Н.К., Титов А.В., Метляев Е.Г., Купцов В.В., Карелина Н.М.

85 **Канцер-регистр населения г. Озерска: структура первичных злокачественных новообразований за период с 1948 по 2016 годы**
Окатенко П.В., Фомин Е.П., Денисова Е.В., Кузнецова И.С., Сокольников М.Э., Кошурникова Н.А.

91 **Заболеваемость базальноклеточным раком кожи в когорте работников по «Маяк»**
Банникова М.В., Азизова Т.В.

РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ

95 **Оценка эффективности лучевой терапии рака головы-шеи на основе модели локального контроля опухоли**
Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Сутыгина Я.Н., Ижевский П.В., Шейно И.Н., Стахова О.М., Клиновицкая М.И.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

101 **Клинический случай лечения рака пищевода IV стадии**
Стриканова И.А., Гуменецкая, Ю.В. Джабраилова С.О., Макарова К.С., Киреева Т.А.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

107 **Анализ проблем коммуникации радиационного риска в контексте развития общественного диалога**
Мелихова Е.М., Абалкина И.Л.

115 **Радиационные и экологические аспекты атомной энергетики будущего**
Линге И.И., Уткин С.С.

CONTENTS № 5 – 2021

RADIATION BIOLOGY

5 **Influence of Powerful Non-Ionizing Terahertz Radiation on Healthy and Tumor Human Cells of Neural Origin**
Shatalova R.O., Gurova S.A., Revkova V.A., Ilina I.V., Sitnikov D.S.

RADIATION SAFETY

11 **On the Dose Coefficient of Uranium Hexafluoride**
Babenko S.P., Bad'in A.V.

18 **The Ratio of the Extraversion and Fluid Intelligence Levels as a Predictor of the Operators' Successful Professional Activity**
Kosenkov A.A.

23 **Radiation-Hygienic Investigations of Experimental Production of Mixed Nitride Uranium-Plutonium Fuel at JSC Schc. Part 1: Methods and Results**
Ilin L.A., Samoylov A.S., Tsovyanov A.G., Shinkarev S.M., Shandala N.K., Gantsovsky P.P., Karev A.E., Kukhta B.A., Simakov A.V., Klochkov V.N., Korenkov I.P., Lyaginskaya A.M., Parinov O.V., Solomatin V.M., Izmestyev K.M..

RADIATION THERAPY

33 **Sodium Deoxyribonucleate Prevents Radiation Cystitis in Uterine or Cervical Cancer Patients**
Skopin PI, Ivashin AA, Skopina Yu.A, Kozina YuV, Zukov R A. Siprov AV, Slepov EV.

39 **Search of Predictors of Ra6iosensitivity in Rectal Adenocarcinoma**
Vologirova M.A., Volchenko N.N., Zamulaeva I.A., Sidorov D.V, Boyko A.V, Droshneva I.V.

45 **Patientoriented Algorithm for the X-ray Therapy Cabinet of Oncology Dispensary**
Zuenkova J.A., Kicha D.I., Abramov A.Yu., Buynova Y.G., Klisova L.M.

50 **Role of Intensification of Neoadjuvant Treatment of Patients with Locally Expanded Rectal Cancer**
Polynovsky A.V., Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z., Tkachev S.I., Chernykh M.V., Suraeva Yu.E., Madyarov Zh.M., Aniskin A.A., Kolobanov E.S.

RADIATION MEDICINE

59 **Potential Possibilities of Nuclear Medicine Methods in Diagnostics Age Changes of the Cardiovascular System**
Vorontsova MV, Obrezan AA, Obrezan AG.

66 **Topical Issues of Radiopharmaceuticals Appliance in PET StudiesSupport of Occupational Radiation Protection During**
Khmelev A.V.

RADIATION EPIDEMIOLOGY

78 **Morbidity of Children's Population of Lermontov City, located in the Uranium Legacy Area**
Lyaginskaya A.M., Shandala N.K., Titov A.V., Metlyaev E.G., Kuptsov V.V., Karelina N.M.

85 **Cancer Registry of Population in the City Ozyorsk: Structure of Malignant Neoplasms First Diagnosed in Period From 1948 to 2016**
Okatenko P.V., Fomin E.P., Denisova E.V., Kuznetsova I.S., Sokolnikov M.E., Koshurnikova N.A.

91 **Incidence of Basal Cell Carcinoma in Cohort of Mayak Workers**
Bannikova M.V., Azizova T.V.

RADIATION PHYSICS, ENGINEERING AND DOSIMETRY

95 **Estimation of Radiotherapy Efficiency of Head-and-Neck Cancer Based on Tumor Control Probability Model**
Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Sutygina Ya.N., Izhevsky P.V., Sheino I.N., Stakhova O.M., Klinovitskaya M.I.

TO HELP THE PRACTITIONER DOCTOR

101 **Clinical Case of Treatment of Stage IV Esophageal Cancer**
Strikanova I.A., Gumeneckaja Ju.V., Dzhabrailova S.O., Makarova K.S., Kireeva T.A.

GENERAL ISSUES

107 **Radiation Risk Communication Problems in the Context of Promoting a Public Dialogue**
Melikhova E.M., Abalkina I.L.

115 **Radiation and Environmental Aspects of Advanced Nuclear Energy**
Linge I.I., Utkin S.S.

Р.О. Шаталова[1], С.А. Гурова[1], В.А. Ревкова[2], И.В. Ильина[3], Д.С. Ситников[3]

ВЛИЯНИЕ МОЩНОГО НЕИОНИЗИРУЮЩЕГО ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЗДОРОВЫЕ И ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА НЕЙРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

[1]Обнинский институт атомной энергетики – Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Московский инженерно-физический институт), Обнинск.
[2]Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва.
[3]Объединенный институт высоких температур РАН, Москва

Контактное лицо: Дмитрий Сергеевич Ситников: sitnik.ds@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение влияния мощного импульсного когерентного неионизирующего терагерцового (ТГц) излучения на формирование фокусов двунитевых разрывов ДНК и пролиферативную активность нейрональных клеток человека.

Материал и методы: Облучаемые клеточные культуры – нейральные прогениторные клетки, полученные методом прямого репрограммирования (drNPCs), клетки нейробластомы (SK-N-BE). Облучение клеток осуществляется последовательностью импульсов ТГц-излучения с пиковой удельной мощностью ~20 ГВт/см^2 и напряженностью электрического поля 2,8 МВ/см.

Результаты: Показано, что непродолжительное воздействие (30 мин) не оказывает влияние на пролиферативную активность как нейральных прогениторных клеток, так и клеток нейробластомы. ТГц-излучение не вызывает значимого увеличения фокусов γH2AX ни в одной из исследуемых линий клеток.

Ключевые слова: *неионизирующее излучение, терагерцовое излучение, гистон H2AX, пролиферативная активность, нейральные стволовые клетки, нейробластома SK-N-BE*

Для цитирования: Шаталова Р.О., Гурова С.А., Ревкова В.А., Ильина И.В., Ситников Д.С. Влияние мощного неионизирующего терагерцового излучения на здоровые и опухолевые клетки человека нейрального происхождения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.5–10.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-5-10

Введение

Гипотеза о возможности электромагнитного излучения оказывать влияние на внутриклеточные процессы была высказана еще несколько десятилетий назад [1]. В настоящий момент в научной общественности устоялись два подхода к оценке механизмов воздействия неионизирующего излучения терагерцового диапазона. Помимо теплового (в силу сильного поглощения ТГц-излучения водой в клетках), поддерживается механизм нетермического воздействия. Согласно последнему, ТГц-излучение участвует в формировании когерентных мод, способных оказывать влияние на кинетику биологических процессов. В частности, влияние ТГц-излучения на ДНК (включая формирование двуцепочечных разрывов), было предсказано в теоретической работе Б.С. Александрова и соавт. [2, 3] и оказывать влияние на проницаемость мембран [4, 5], но и менять паттерны метилирования ДНК [6]. Было показано, что деметилирование ДНК в опухолевых клетках позволяет восстановить экспрессию проапоптотических генов. В работе [7] констатировали различную чувствительность разных типов нейрональных клеток к ТГц-облучению, связанную с подавлением экспрессии синаптических белков SYN и PSD95. В других исследованиях отмечалось временное увеличение проницаемости мембран в клетках линии фетохромоцитомы (PC12) [8] и пирамидальных клетках гиппокампа [9]. Также отмечалось, что ТГц-излучение может подавлять пролиферацию опухолевых стволовоподобных клеток в линиях гепатокарциномы печени (Huh7 и Hep3B), а также пролиферацию опухолевых клеток рака шейки матки (HeLa) и нейробластомы (SH-SY5Y).

Появление двуцепочечных разрывов ДНК может инициировать геномную нестабильность здоровых клеток и привести к их злокачественной трансформации. Ключевым компонентом репарации ДНК является гистон H2AX, который быстро фосфорилируется по четырем остаткам серина от карбоксильного конца с образованием γH2AX на формирующихся сайтах двунитевых разрывов (ДВР) [10]. В течение 30 мин, после образования ДВР большое количество молекул γH2AX формируется в хроматине вокруг места разрыва, создавая фокус, в котором накапливаются белки, участвующие в репарации ДНК и ремоделировании хроматина. Как это ни парадоксально, индукция ДВР может быть как причиной злокачественной трансформации клеток, так и стать способом лечения [11].

В данной работе проведен сравнительный анализ пролиферативной активности нейральных прогениторных клеток (drNPC) и клеток нейробластомы (SK-N-BE) человека, облученных мощным неионизирующим излучением терагерцового диапазона. Кроме того, определили влияние ТГц-излучения на формирование фокусов фосфорилирования гистона H2AX в данных типах клеток.

Материал и методы

Описание системы ТГц-установки для облучения клеток

Для облучения клеток импульсами мощного терагерцового излучения была собрана экспериментальная установка, подробно описанная в работе [12] и представленная на рис. 1 (*а*). Источником ТГц-излучения является органический кристалл OH1 (6) [(2-(3-(4-гидроксистирил) - 5,5-диметилцикло-гекс-2-енилиден) малононитрил] (Rainbow Photonics, Швейцария), накачка которого осуществляется инфракрасными импульсами лазерного излучения фемтосекундной длительности. Лазерная установка (1) (ООО Авеста, Россия) на основе кристалла хром:форстерит обеспечивает генерацию импульсов длительностью 115 ± 5 фс на длине волны 1240 нм с энергией 1,1 ± 0,05 мДж,

следующих с частотой 100 Гц. На выходе из нелинейного кристалла OH1 формируется импульс ТГц-излучения длительностью ~0,5 пс, с шириной спектра 0,2-3 ТГц (рис. 1 (*б*) и (*в*)) и энергией более десяти микроджоулей [13]. Узел поляризационного ослабителя (3) и линзовый телескоп (4) используются для создания оптимальной плотности энергии в кристалле (6). Эффективность преобразования лазерного излучения в терагерцовое составляет 2–3 %. Для отсечения лазерного излучения, непосредственно после кристалла OH1 устанавливался ТГц фильтр (LPF8,8-47, ООО Тидекс, Россия) с пропусканием в ТГц области ~70 %. Для достижения максимальной интенсивности (и, соответственно, напряженности электрического поля) ТГц-импульсов при облучении клеток необходимо сфокусировать ТГц-излучение в пятно минимального размера. Эта задача решается с использованием зеркального телескопа (7) и параболического зеркала (8) с относительным отверстием 1:1.

Облучаемая клеточная культура (10) на дне чашки Петри (9) с пластиковым дном помещается в фокальную плоскость указанного зеркала. Для поддержания оптимальных условий во время облучения используется инкубационная ячейка (11) (Ibidi, Германия), закрепленная на трехкоординатном моторизованном столике (12). Для упрощения процесса установки чашки Петри в схеме было собрано плечо оптического контроля. В нем использовалась схема инвертированного микроскопа, состоящего из микрообъектива (13) (40×, NA=0,6) и ПЗС-камеры (14) (VSC-756-USB, ООО Видеоскан, Россия). Моторизованный столик (12) позволял перемещать чашку Петри между «терагерцовым» и «оптическим» плечом. Резкое изображение клеток на дисплее видеокамеры означало расположение монослоя клеток в плоскости перетяжки ТГц-пучка. Терагерцовая часть схемы собрана в осушаемом боксе (15), наполненном осушаемым воздухом из осушителя (16) (ADS3, Ceccato) с помощью безмасляного компрессора (17) (SB4-100.OLD15T, Remeza).

Культивирование НСК (drNPCs) и клеток нейробластомы человека (SK-N-BE)

Нейральные прогениторные клетки человека (drNPCs) были любезно предоставлены компанией New World Laboratories, Inc. (Laval, QC). Клетки поддерживали в культуральной среде для пролиферации NeuroCult-NS-A #05750, #05753 StemCell Technologies; Канада) с добавлением 1 % B27 (#17504044, Gibco, США), 20 нг/мл EGF (#713008, Biolegend, США) и 40 нг/мл (FGF2) (#571506 Biolegend, США) на чашках Петри (TPP, Швейцария), покрытых матригелем в разведении 1:200 (#356234, Matrigel Basement Membrane Matrix, BD biosciences, США). Клетки нейробластомы (SK-N-BE) культивировали в DMEM/F12 (Gibco, USA), с добавлением 10 % ФБС (Gibco, USA), 2 мМ L-глутамина (GlutaMAX, (Gibco), 1 %-го раствора антибиотика-антимикотика (Gibco, USA). Клетки культивировали в условиях инкубатора в чашках Петри при 37 °С и 5 % CO_2. За сутки до эксперимента клетки пересевали переносили в культуральные чашки с полимерным дном и специальными силиконовыми вставками (ibidi, №80466). Для этого клеточную линию обрабатывали раствором Accutase (#07920 StemCell Technologies; Canada), подсчитывали общее количество клеток и переносили в культуральные чашки в концентрации $5 \cdot 10^4$ клеток/см^2. Для поддержания кислотно-основного баланса среды во

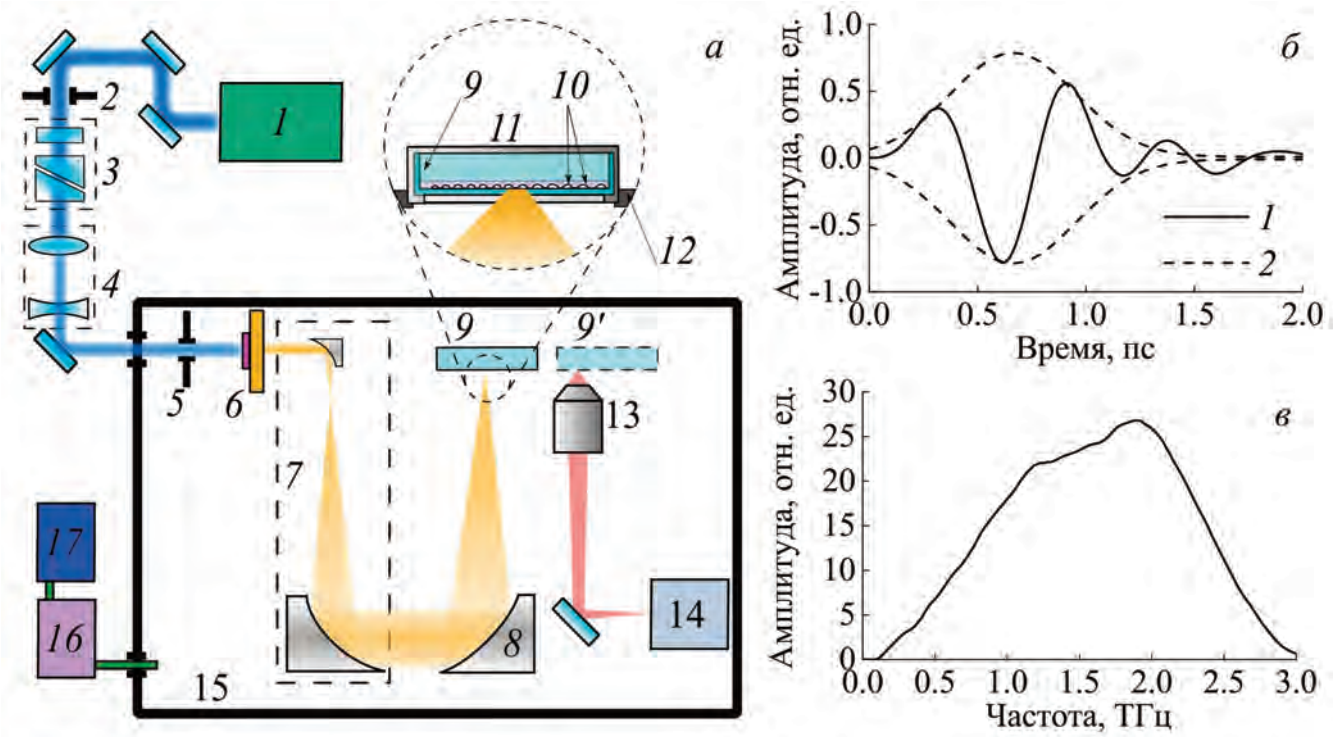


Рис. 1. *а*) Схема экспериментальной установки: 1 – фемтосекундный лазер, 2, 5 – ирисовые диафрагмы, 3 – поляризационный ослабитель, 4 – линзовый телескоп, 6 – кристалл OH1 с фильтром, 7 – зеркальный телескоп, 8 – фокусирующее параболическое зеркало, 9 и 9' – чашка Петри в ТГц и видео-каналах, 10 – клетки, 11 – инкубационная ячейка, 12 – трехкоординатный столик, 13 – микрообъектив, 14 – ПЗС-камера, 15 – осушаемый бокс, 16 – адсорбционный осушитель, 17 – воздушный компрессор. *б*) временной профиль ТГц-импульса: *1* – профиль электрического поля, *2* – гауссова огибающая; *в)* спектр ТГц импульса

Fig. 1. *а*) Experimental scheme: 1 – femtosecond laser, 2, 5 – iris diaphragms, 3 – polarizing attenuator, 4 – lens telescope, 6 – OH1 crystal with THz filter, 7 – mirror telescope, 8 – focusing parabolic mirror, 9 and 9' – Petri dish in THz and video channels, 10 – cells, 11 – incubation cell, 12 – 3D motorized stage, 13 – microobjective, 14 – CCD camera, 15 – drying box, 16 – adsorption dryer, 17 – air compressor. *б*) time profile of a THz pulse: *1* – electric field profile, 2 – Gaussian envelope; *в*) THz pulse spectrum

время облучения, предварительно к культуральной среде добавляли раствор 15 мМ HEPES (Gibco). Подготовленные чашки были разделены на 2 группы для каждой линии клеток: экспериментальную (подвергаемую воздействию импульсов ТГц-излучения) и группу параллельного контроля (содержащуюся в тех же условиях, но без внешнего ТГц воздействия). Для включения EdU (5-ethynyl-2´-deoxyuridine) в ДНК за сутки до облучения добавляли заранее приготовленный раствор EdU к клеточной культуре в конечной концентрации 10 мкМ в ДМСО (ThermoFisher Click-iT® Alexa Fluor 647 Plus EdU, Carlsbad, CA, USA).

Облучение клеток

Облучение клеточной культуры осуществлялось в течение заданного времени 30 мин последовательностью импульсов ТГц-излучения, следующих с частотой f_p = 100 Гц. Размер облученной области клеток определялся размером сфокусированного ТГц-пучка ~ 490 мкм по уровню $1/e^2$. Энергия терагерцовых импульсов, достигающих клеточной культуры, с учетом пропускания через пластиковое дно и воздушную атмосферу в боксе (влажность 2–3 % при нормальных условиях) составляла W_{THz} = 11,5 мкДж, что соответствовало пиковой мощности импульса $P_{peak} \approx$ 37 ГВт. Методика оценки значений пиковой удельной мощности и напряженности электрического поля ТГц-импульса в фокальной плоскости параболы была изложена ранее в [14], а соответствующие значения составили $I_{THz} \approx$ 20 ГВт/см^2 и $E_{THz} \approx$2,8 МВ/см. Отличительной особенностью используемой экспериментальной установки является низкая частота следования ТГц-импульсов по сравнению с зарубежными исследованиями (как правило 1 кГц), а, следовательно, и низкое значение средней мощности ТГц-излучения $P_{av}= W_{THz}\ f_p$= 1,1 мВт при высоких пиковых значениях P_{peak} . Полученные ранее оценки показали, что термическое воздействие на клеточную культуру минимально, а нагрев в области воздействия не превышает 2,8 °С [15].

Иммуноцитохимический анализ

Для проведения иммуноцитохимического анализа клетки фиксировали в чашке Петри 4 %-ым раствором забуференного формалина, содержащим 0,1 % сапонина в течение 20 мин при комнатной температуре с последующей двукратной промывкой DPBS. Далее клетки инкубировали в течение 1,5 ч при 37 °С с первичными поликлональными антителами кролика против γH2AX (разведение 1:1000, abcam11174), предварительно растворенным в DPBS с 0,5 % Triton-X100 и 0,5 % Tween 20, с добавлением 1 %-ой козьей сыворотки для блокирования неспецифического связывания антител. После инкубации клетки промывали трижды DPBS с 0,5 % Triton-X100 и 0,5 % Tween 20 и инкубировали в течение 1 часа со вторичными козьими антикроличьими IgG (H+L) антителами (конъюгированные с Alexa Fluor 488 в разведении 1:400; Invitrogen USA), также растворенными в DPBS с 0,5 % Triton-X100 и 0,5 % Tween 20, с добавлением 1 %-ой козьей сыворотки. Затем чашки Петри промывали трижды DPBS.

Для обнаружения EdU клетки фиксировали 4 %-ым раствором забуференного формалина, трижды промывали DPBS с 0,5 % Triton-X100 и 0,5 % Tween 20 и инкубировали с Click-iT® Plus реакционным коктейлем, включающим Alexa Fluor 633 в течение 1 ч. Затем чашки Петри промывали дважды DPBS и окрашивали на другие антитела согласно приведенному выше протоколу. Ядра клеток окрашивали красителем Hoechst 33342 (Thermo Fisher Scientific).

Последующее иммунофлуоресцентное исследование проводили с использованием системы флуоресцентной визуализации CELENA® S Digital Imaging System.

Статистический анализ

Оценка количества фокусов двунитевых разрывов проводилась на основе соотношения количества гистонов γH2AX в перерасчете на количество клеток в S-фазе в зоне облучения. Эксперимент проводили в трехкратной повторности. Данные статистического анализа представлены в виде подсчета среднего и среднеквадратичного отклонения. Анализ статистической значимости данных для малых выборок проводили с помощью критерий Стьюдента с поправкой Крамера–Уэлча. Расчёт проводился по формуле:

$$\text{Т}_{\text{эмп}} = \frac{\sqrt{m \times n}|\bar{x} - \bar{y}|}{\sqrt{m \times S_x^2 + n \times S_y^2}}, \quad (1)$$

где m и n – объем анализируемых выборок; $\bar{x}$ и $\bar{y}$ – среднее значение для выборок x и y соответственно; S^2_x и S^2_y – дисперсия значений данных выборок. Полученный результат сравнивался с $T_{кр}$=1,96 для данных степеней свободы (p <0,05).

Результаты и обсуждение

В данной работе оценку генотоксического действия ТГц-излучения определяли с помощью количественного анализа фокусов фосфорилирования H2AX гистона (γH2AX). Количественная оценка образованных фокусов характеризует силу воздействия и его характер. В конце 20-го века было выяснено, что одним из ранних этапов ответа клетки на возникновение двунитевых разрывов является фосфорилирование гистона H2AX по серину 139 [10]. Генотоксический стресс приводит к накоплению γH2AX на участках повреждения ДНК всего за несколько минут после повреждения, который в дальнейшем начинает распространяться по миллионам пар оснований из этих участков повреждения. Считается, что двунитевые разрывы ДНК наиболее опасны для дальнейшей судьбы клеток, так как они могут привести к клеточной гибели или неопластической трансформации. Небольшое количество двунитевых разрывов может быть исправлено системой репарации и не оказывать влияния на жизнедеятельность клетки; наличие одиночных разрывов в клетке вообще является нормой.

Также значительное количество фокусов γH2AX может быть обнаружено у стареющих клеток и клеток, идущих по естественному пути клеточной смерти – апоптозу. Кроме того, в S-фазе клеточного цикла клетки проходит активная репликация, которая требует декондерсированного состояния хроматина и приводит к увеличению его количества, что пропорционально повышает количество фокусов γH2AX [16]. Поэтому оценка изменения числа фокусов фосфорилирования гистонов была проведена в клетках, находящихся не в синтетической фазе. Для идентификации клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла, использовали включение 5-ethynyl-2´-deoxyuridine (EdU) в структуру ДНК EdU-тимидина, в котором концевая алкиновая группа заменяет метильную группу в 5-м положении. Он легко включается в ядерную ДНК во время репликации посредством механизма очистки, присутствующего в клетках эукариотов. В присутствии меди алкин EdU реагирует с азидсодержащим флуорохромом, образуя стабильную ковалентную связь [17].

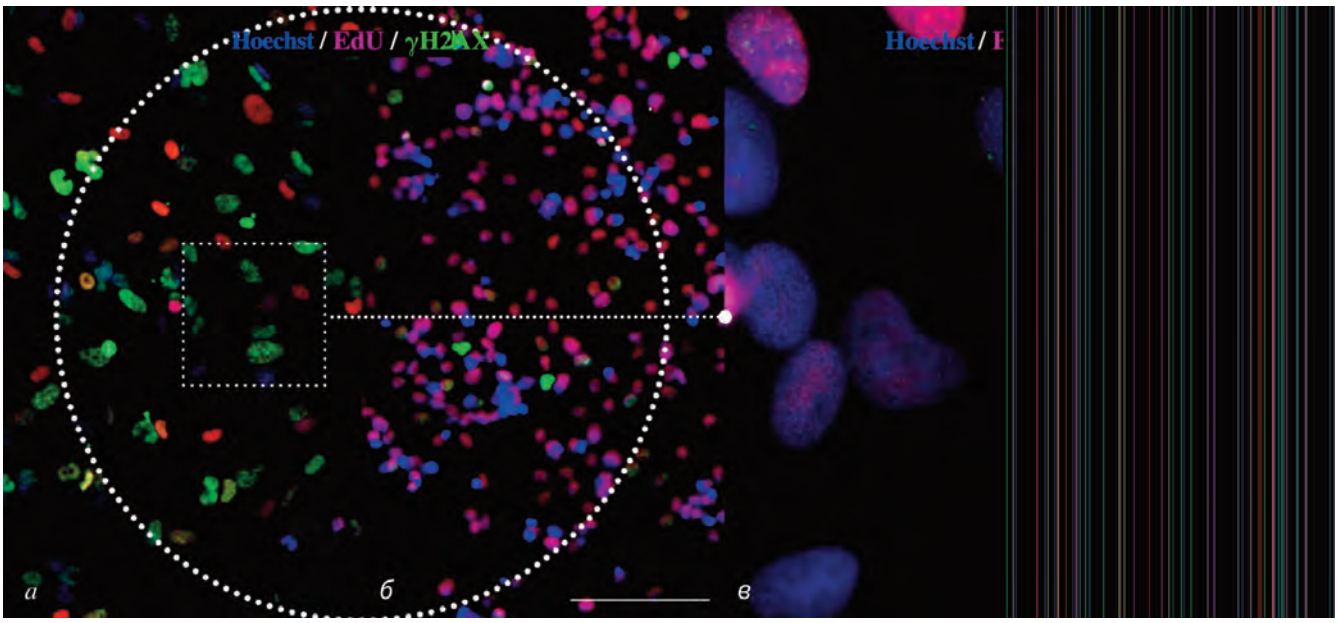


Рис. 2. Иммунофлуоресцентный анализ фокусов γH2AX в (а) SK-N-BE и (б) drNPCs. Область, подвергнутая ТГц-воздействию, отмечена пунктирной линией. (в) Пример локализации фокусов γH2AX в клетках нейробластомы (SK-N-BE). Фокусы (зеленые) обнаруживаются как в клетках, находящихся в синтетической фазе цикла (EdU, красный), так и в пост-синтетической. Масштабная линейка равна 100 мкм (а, б), 50 мкм (в)
Fig. 2. Immunofluorescence analysis of γH2AX foci in (a) SK-N-BE and (b) drNPCs. The area affected by THz radiation is marked with a dashed line. (c) Example of γH2AX foci localization in neuroblastoma cells (SK-N-BE). Foci (green) are found both in cells in the synthetic phase of the cycle (EdU, red) and in the post-synthetic phase. The scale bar is equal to 100 μm (а, б), 50 μm (в)

Результат формирования фокусов γH2AX на разных стадиях клеточного цикла после воздействия ТГц-излучения представлен на рис. 2. Как следует из рисунка, большинство нейральных прогениторных клеток (drNPCs), а также клеток нейробластомы человека (SK-N-BE) находятся в S-фазе клеточного цикла. Это свидетельствует о высокой пролиферативной активности как нейральных прогениторных клеток, полученных методом прямого репрограммирования (drNPCs), так и клеток нейробластомы (SK-N-BE).

На рис. 3 столбчатая гистограмма количественно отображает процент клеток, содержащих EdU в SK-N-BE и drNPCs до и после ТГц воздействия. Можно заметить, что количество drNPC, находящихся в синтетической фазе, существенно выше, чем SK-N-BE как до облучения (~23 %), так и после (~18 %) ТГц-облучения. Это говорит о том, что культура нейральных прогениторных клеток, полученных методом прямого репрограммирования (drNPC) от здорового донора, имеет высокую пролиферативную активность, сопоставимую с опухолевыми клетками. Представленные значения демонстрируют отсутствие изменения пролиферативной активности в результате ТГц-облучения в культурах как здоровых, так и опухолевых клеток.

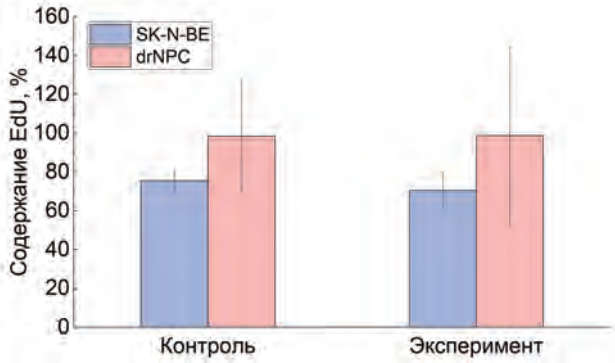


Рис. 3. Процентное содержание клеток, находящихся в синтетической фазе цикла, в культурах SK-N-BE и drNPCs до и после облучения, (p <0,05)
Fig. 3. Percentage of cells in the synthetic phase of the cycle in SK-N-BE and drNPCs cultures before and after irradiation, (p <0.05)

Ген H2AX человека (H2AFX) картируется на хромосоме 11 в положении 11q23, в области, в которой часто обнаруживаются мутации или делеции при большом количестве онкологических заболеваний человека (плоскоклеточной карциноме головы и шеи, миелоидном и остром лимфоидном лейкозе, спорадическом раке молочной железы, неходжкинской лимфоме). Конститутивный уровень фокусов γH2AX наблюдается в опухолевых клетках, а их большое количество снижает чувствительность к обнаружению разрывов ДНК, обусловленных воздействием химиопрепаратов или лучевой терапии. В работе [18] была изучена возможность того, что различия в количестве этих эндогенных очагов могут быть объяснены нестабильностью генома, потенциально связанной с нарушенным механизмом репарации.

В результате ТГц-облучения клеток нейробластомы (SK-N-BE) в экспериментальной группе наблюдается небольшое повышение фокусов гистонов ($N_{ф/кл}$=1,97±1,60) по сравнению с контролем ($N_{ф/кл}$=1,36±1,44), однако эти изменения статистически не значимы. В культуре нейральных прогениторных клеток (drNPCs) фокусов фосфорилирования гистона H2AX не обнаружено ни в экспериментальной, ни в контрольной группах. Обнаруженное количество фокусов гистонов $N_{ф/кл}$, приходящихся на одну клетку SK-N-BE, в экспериментальной группе ниже полученного ранее значения для клеточной культуры дермальных фибробластов человека [15] при том же времени облучения – 30 мин. Мы предполагаем, что причиной может быть более низкое значение пиковой удельной мощности ТГц-импульсов. Проведенные ранее исследования на фибробластах показали линейную зависимость количества фокусов гистонов как от энергии (а, следовательно, и от интенсивности импульса излучения) так и от времени ТГц-воздействия. Настоящее исследование является пилотным и соответствует минимальному времени облучения клеточных культур – 30 мин по сравнению с исследованием [19]. Мы пола-

гаем, что увеличение продолжительности воздействия может привести к формированию большего числа фокусов гистонов.

Отметим, что уровень фокусов γH2AX в клетках нейробластомы выше, чем в нейральных прогениторных клетках в контрольных группах. Вероятно, такая разница свидетельствует о нестабильности генома в опухолевых клетках по сравнению со здоровыми, что хорошо согласуется с литературными данными [20]. Анализ фокусов γH2AX в опухолевых и здоровых клетках предполагает многообещающие результаты для планирования и проведения противоопухолевой терапии.

Заключение

В настоящей работе впервые представлены результаты исследования воздействия импульсов ТГц-излучения с пиковой удельной мощностью ~20 ГВт/см^2 и напряженностью электрического поля ~2,8 МВ/см на нейральные прогениторные клетки (drNPCs) и клетки нейробластомы (SK-N-BE) человека. Показано, что непродолжительное воздействие (30 мин) не оказывает влияние на пролиферативную активность как нейральных прогениторных клеток, так и клеток нейробластомы. ТГц-излучение не вызывает значимого увеличения фокусов γH2AX ни в одной из исследуемых линий клеток.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 5. P. 5–10 Radiation biology

Influence of Powerful Non-Ionizing Terahertz Radiation on Healthy and Tumor Human Cells of Neural Origin

R.O. Shatalova[1], S.A. Gurova[1], V.A. Revkova[2], I.V. Ilina[3], D.S. Sitnikov[3]

[1]National Research Nuclear University, MEPhi Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia
[2]Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia
[3]Joint Institute for High Temperatures, Moscow, Russia

Contact person: Dmitry Sergeevich Sitnikov: sitnik.ds@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: Study of the influence of high-power pulses of coherent non-ionizing terahertz (THz) radiation on the formation of foci of double-strand DNA breaks and the proliferative activity of human neuronal cells.

Material and methods: Irradiated cell cultures are direct reprogramming neural progenitor cells (drNPCs), neuroblastoma cells (SK-N-BE). Cells are irradiated with a sequence of THz radiation pulses with a peak intensity of ~ 20 GW/cm^2 and electric field strength of 2.8 MV/cm. Irradiation lasts 30 mins.

Results: There is no statistically significant difference in the number of γH2AX histone foci between experimental and control cell groups.

Conclusion: It was shown that a short exposure (30 min) of cells to THz radiation with intensity of 20 GW/cm^2 does not affect the proliferative activity of both neural progenitor cells and neuroblastoma cells and does not cause a significant increase in γH2AX foci in any of the studied cell lines.

Key words: *non-ionizing radiation, terahertz radiation, H2AX histone foci, proliferative activity, neural stem cells, SK-N-BE neuroblastoma*

For citation: Shatalova RO, Gurova SA, Revkova VA, Ilina IV, Sitnikov DS. Influence of Powerful Non-Ionizing Terahertz Radiation on Healthy and Tumor Human Cells of Neural Origin. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):5–10.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-5-10

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Fröhlich H. Long-range coherence and energy storage in biological systems. Int J Quantum Chem. 1968;2(5):641–9. DOI: 10.1002/qua.560020505.
2. Alexandrov BS, Gelev V, Bishop AR, Usheva A, Rasmussen KØ. DNA breathing dynamics in the presence of a terahertz field. Phys Lett A. 2010;374(10):1214–7. DOI: 10.1016/j.physleta.2009.12.077.
3. Titova LV, Ayesheshim AK, Golubov A, Rodriguez-Juarez R, Woycicki R, Hegmann FA, et al. Intense THz pulses down-regulate genes associated with skin cancer and psoriasis: a new therapeutic avenue? Sci Rep. 2013;3(1):2363. DOI: 10.1038/srep02363.
4. Ольшевская ЮС, Козлов АС, Петров АК, Запара ТА, Ратушняк АС. Влияние на нейроны in vitro терагерцового (субмиллиметрового) лазерного излучения. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2009;59(3):353–9.[Olshevskaya YUS, Kozlov AS, Petrov AK, Zapara TA, Ratushnyak AS. Effect of Terahertz (Submillimeter) Laser Radiation on Neurons in Vitro. Journal of Higher Nervous Activity. I.P. Pavlova. 2009; 59 (3): 353-9.]
5. Zapara TA, Treskova SP, Ratushniak AS. Effect of antioxidants on the interaction of terahertz (submillimeter) laser radiation and neuronal membrane. J Surf Investig. 2015;9(5):869–71.
6. Cheon H, Paik JH, Choi M, Yang HJ, Son JH. Detection and manipulation of methylation in blood cancer DNA using terahertz radiation. Sci Rep. 2019;9(1):1–10. DOI: 10.1038/s41598-019-42855-x.
7. Tan SZ, Tan PC, Luo LQ, Chi YL, Yang ZL, Zhao XL, et al. Exposure Effects of Terahertz Waves on Primary Neurons and Neuron-like Cells Under Nonthermal Conditions. Biomed Environ Sci. 2019;32(10):739–54. DOI: 10.3967/bes2019.094.
8. Perera PGT, Appadoo DRT, Cheeseman S, Wandiyanto J V, Linklater D, Dekiwadia C, et al. PC 12 pheochromocytoma cell response to super high frequency terahertz radiation from synchrotron source. Cancers (Basel). 2019;11(2):1–17. DOI: 10.3390/cancers11020162.
9. Maskey D, Pradhan J, Aryal B, Lee C-M, Choi I-Y, Park K-S, et al. Chronic 835-MHz radiofrequency exposure to mice hippocampus alters the distribution of calbindin and GFAP immunoreactivity. Brain Res. 2010;1346(Maskey2010):237–46. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.05.045.
10. Rogakou EP, Boon C, Redon C, Bonner WM. Megabase Chromatin Domains Involved in DNA Double-Strand Breaks in Vivo. J Cell Biol. 1999;146(5):905–16. DOI: 10.1083/jcb.146.5.905.
11. Barnes JL, Zubair M, John K, Poirier MC, Martin FL. Carcinogens and DNA damage. Biochem Soc Trans. 2018 Oct 19;46(5):1213–24. DOI: 10.1042/BST20180519.
12. Sitnikov DS, Ilina I V, Pronkin AA. Experimental system for studying bioeffects of intense terahertz pulses with electric field strength up to 3.5 MV/cm. Opt Eng. 2020;59(06):061613. DOI: 10.1117/1.OE.59.6.061613.full
13. Овчинников АВ, Чефонов ОВ, Ситников ДС, Ильина ИВ, Ашитков СИ, Агранат МБ, Источник терагерцевого излучения с напряженностью электрического поля свыше 1 МВ/см на основе фемтосекундного хром-форстеритового лазера с частотой следования импульсов 100 Гц. Квантовая электроника. 2018;48(6):554–8. [Ovchinnikov AV, Chefonov OV, Sitnikov DS, Il'ina I V, Ashitkov SI, Agranat MB. A source of THz radiation with electric field strength of more than 1 MV cm^{-1} on the basis of 100-Hz femtosecond Cr : forsterite

laser system. Quantum Electron. 2018;48(6):554–8. (In Russian) DOI: 10.1070/ qel16681].
14. Sitnikov DS, Romashevskiy SA, Ovchinnikov A V, Chefonov O V, Savel'ev AB, Agranat MB. Estimation of THz field strength by an electro-optic sampling technique using arbitrary long gating pulses. Laser Phys Lett. 2019;16(11):115302. DOI: 10.1088/1612-202X/ab4d56.
15. Ситников ДС, Ильина ИВ, Гурова СА, Шаталова РО, Ревкова ВА. Исследование индукции двунитевых разрывов в фибробластах кожи человека терагерцевым излучением высокой интенсивности. Известия Российской Академии Наук Серия Физическая. 2020;84:1605–16. DOI: 10.31857/s0367676520110277. [Sitnikov DS, Ilina I V, Gurova SA, Shatalova RO, Revkova VA. Studying the Induction of Double-Strand Breaks in Human Fibroblasts by High-Intensity Terahertz Radiation. Bull Russ Acad Sci Phys. 2020;84(11):1370–4. (In Russian) DOI: 10.3103/S1062873820 110-246].
16. Dhuppar S, Roy S, Mazumder A. γH2AX in the S Phase after UV Irradiation Corresponds to DNA Replication and Does Not Report on the Extent of DNA Damage. Mol Cell Biol. 2020;40(20). DOI: 10.1128/MCB.00328-20.
17. Bourge M, Fort C, Soler M, Satiat□Jeunemaître B, Brown SC. A pulse-chase strategy combining click□EdU and photoconvertible fluorescent reporter: tracking Golgi protein dynamics during the cell cycle. New Phytol. 2015;205(2):938–50. DOI: 10.1111/nph.13069.
18. Yu T, MacPhail SH, Banáth JP, Klokov D, Olive PL. Endogenous expression of phosphorylated histone H2AX in tumors in relation to DNA double-strand breaks and genomic instability. DNA Repair (Amst). 2006;5(8):935–46. DOI: 10.1016/j.dnarep.2006.05.040.
19. Sitnikov DS, Ilina I V., Revkova VA, Konoplyannikov MA, Kalsin VA, Baklaushev VP. Effect of high-power pulses of terahertz radiation on cell viability. In: 2020 International Conference Laser Optics (ICLO). IEEE; 2020. p. 1. DOI: 10.1109/ICLO48556.2020.9285431.
20. Nagelkerke A, Span PN. Staining Against Phospho-H2AX (γ-H2AX) as a Marker for DNA Damage and Genomic Instability in Cancer Tissues and Cells. In: Koumenis C, Coussens LM, Giaccia A, Hammond E, editors. Tumor Microenvironment. Springer International Publishing; 2016. p. 1–10. PMID: 27325258 DOI: 10.1007/978-3-319-26666-4_1

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследования выполнены с использованием УНУ «Лазерный тераваттный фемтосекундный комплекс», входящий в состав ЦКП «Лазерный фемтосекундный комплекс» ОИВТ РАН при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-02-00762.

Участие авторов.
Разработка концепции исследования и сборка экспериментальной схемы – Ситников Д.С;
разработка дизайна исследования, работа с клеточной культурой, исследование ТГц воздействия – Ревкова В.А.;
проведение экспериментов по облучению клеток – Ситников Д.С, Ильина И.В, Гурова С.А., Шаталова Р.О.,
статистическая обработка данных – Гурова С.А., Шаталова Р.О.,
написание и научное редактирование текста – все авторы.

Поступила: 16.03.2021. Принята к публикации: 21.04.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The studies were carried out using the UNU "Laser terawatt femtosecond complex", which is part of the Center for Collective Use "Laser femtosecond complex" of the Joint Institute for High Temperatures of the Russian Academy of Sciences with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No. 19-02-00762.

Contribution. Development of the research concept and assembly of the experimental scheme - D. Sitnikov;
development of research design, work with cell culture, study of THz exposure - Revkova VA;
conducting experiments on irradiation of cells - Sitnikov D.S., Ilyina I.V., Gurova S.A., Shatalova R.O.,
statistical data processing - Gurova S.A., Shatalova R.O.,
writing and scientific editing of text - all authors.

Article received: 16.03.2021. Accepted for publication: 21.04.2021.

С.П. Бабенко[1], А.В. Бадьин[2]

О ДОЗОВОМ КОЭФФИЦИЕНТЕ ГЕКСАФТОРИДА УРАНА

[1]Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана, Москва
[2]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

Контактное лицо: Андрей Валентинович Бадьин: badyin@phys.msu.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Гексафторид урана (UF_6, ГФУ) – газообразный продукт, содержащий уран и фтор. Попадая в воздух, он взаимодействует с парами воды и порождает продукты гидролиза, которые способны проникать в организм человека и приводить к химическому воздействию урана и фтора, а также к радиационному воздействию урана на организм. Это действие может быть очень сильным и поэтому его изучению давно уделяется серьёзное внимание.

Цель: Количественный расчёт радиационного воздействия урана на человека и его анализ в условиях повседневной работы на предприятиях атомной энергетики, а также условиях аварийной ситуации.

Материал и методы: Рассматривается ГФУ, появляющийся при определённых условиях в воздухе рабочих помещений специализированных предприятий. Описаны процессы распространения продуктов гидролиза ГФУ к объектам, способным ощутить их воздействие. Все эти процессы объединены в единую комплексную модель. Приведены аналитические выражения, полученные в рамках этой модели на различных этапах, позволяющие рассчитать радиационное воздействие ГФУ.

Результаты: Приведены рассчитанные значения характеристик радиационного воздействия, проведён их анализ. Сформулированы условия, при которых возникает опасность серьёзного радиационного воздействия ГФУ на сотрудников производств ядерного цикла при повседневной работе и в аварийных ситуациях.

Заключение: Построенная математическая модель достоверно описывает рассматриваемое событие и позволяет рассчитать радиационное воздействие урана на человека.

Ключевые слова: *гексафторид урана, продукты гидролиза, ингаляционное поступление, перкутанное поступление, математическая модель*

Для цитирования: Бабенко С.П., Бадьин А.В. О дозовом коэффициенте гексафторида урана // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.11–17.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-11-17

Введение

Гексафторид урана (UF_6, ГФУ) используется в технологиях обогащения природного урана изотопом ^{235}U. Опыт показывает, что при реализации таких технологий иногда возникают неконтролируемые выбросы этого газообразного продукта [1], сопровождающиеся его гидролизом в воздушной среде и загрязнением воздуха рабочего помещения газообразными (UF_6, UOF_4, UO_2F_2, HF) и более сложными аэрозольными (UO_2F_2, HF) веществами [2]. Диффузионное перемещение газов и гравитационное оседание аэрозолей приводит к распределению частиц, несущих токсичные вещества (уран и фтор) от источника по всему объёму помещения. Поэтому все объекты в производственном помещении подвержены их отрицательному воздействию [3].

Качественно аналогичное загрязнение воздуха имеет место и в условиях штатной производственной деятельности. Отличаются две эти ситуации величиной отрицательного воздействия на человека и их временной динамикой. Обе они создают проблему обеспечения безопасного труда. Поэтому исследования воздействия продуктов гидролиза ГФУ на организм человека начались уже на ранних этапах развития атомной энергетики. Установлены дозы токсичных веществ, вызывающие необратимые изменения в организме [4–8]. Созданы медицинские организации, которые контролируют профессиональные заболевания и тщательно обследуют и лечат людей, побывавших в аварийной ситуации. Развиваются теоретические методы определения количественных поступлений токсичных веществ в организм человека. Они изложены в основном в работах [9–13].

Однако до появления работ авторов настоящей статьи количественный расчёт динамики всего процесса, начиная от загрязнения воздушной среды до проникновения токсичных веществ в организм человека, удержания в нем ГФУ и выхода естественным путем, опубликовано не было. Такой подход был разработан нами, и его основные идеи изложены в статьях [14–16], где в рамках трёх основных моделей были описаны: процессы загрязнения атмосферы производственных помещений продуктами гидролиза ГФУ, процессы проникновения их в организм через кожу (перкутанно) и через дыхательную систему (ингаляционно) и далее депонирование в организме и выведение из него. При описании перечисленных процессов использовались экспериментальные данные [17].

В настоящей работе на основе предложенных моделей получена количественная оценка радиационного воздействия инкорпорированного (проникшего в организм) урана. Одной из важнейших характеристик этого воздействия является дозовый коэффициент:

$$\varepsilon = \frac{E_{\text{эфф}}}{\Pi_A}, \qquad 1)$$

где Π_A (Бк) — активность вещества, поступившего в организм, $E_{эфф}$ (Дж · кг $^{-1}$, Зв) — эффективная доза, формируемая им. По принятому в нормах радиационной безопасности определению [8]:

$$E_{\text{эфф}} = \sum_{\text{T}} W_{\text{T}} H_{\text{R,T}} = \sum_{\text{T}} W_{\text{T}} W_{\text{R}} D_{\text{R,T}} = \sum_{\text{T}} W_{\text{T}} W_{\text{R}} \frac{Q_{\text{R,T}}}{m_{\text{T}}} = \sum_{\text{T}} W_{\text{T}} W_{\text{R}} \frac{\overline{W}_{\text{R}} N'_{\text{R,T}}}{m_{\text{T}}}. \qquad 2)$$

Здесь: $H_{\text{R,T}}$(Дж · кг $^{-1}$, Зв) – эквивалентная доза излучения R в органе (или ткани) T; W_{T} (безразмерная величина) – взвешивающий коэффициент для органа T; $D_{\text{R,T}}$ (Дж · кг $^{-1}$, Гр) – поглощённая доза излучения R в органе T; W_{R} (безразмерная величина) – взвешивающий коэффициент для излучения R; $Q_{\text{R,T}}$ (Дж) – энергия излучения R, переданная органу T; m_{T} (кг) – масса органа T; $N'_{\text{R,T}}$ (безразмерная величина) – число минимальных порций излучения R, поглощённых в органе T, $\overline{W}_{\text{R}}$ (Дж) – средняя поглощенная энергия минимальной порции излучения R (в настоящей статье рассматривается только α-излучение, соответственно: R = α, $N'_{\text{R,T}} = N'_{\alpha,\text{T}}$ – число α-частиц, поглощенных в органе T, $\overline{W}_{\text{R}} = \overline{W}_{\alpha} = 4{,}47 \cdot 10^6$ эВ – сред-

няя энергия α-частицы). При вычислении $H_{R,T}$ по соотношению:

$$H_{R,T} = \int_{t_0}^{t_0+\Delta t} \dot{H}_{R,T}(t)dt$$

(t_0 – момент поступления урана в организм, Δt – время формирования дозы, $\dot{H}_{R,T}(t)$ – мощность дозы) принималось, что Δt =50 лет. Тогда:

$$\varepsilon = \frac{W_R \bar{W}_R}{\Pi_A} \sum_T \frac{W_T}{m_T} N'_{R,T} \qquad 3)$$

Материал и методы

На рис. 1 изображена принятая в расчётах схема воздействия UF_6 на человека. Часть схемы, выделенная цифрой 1, описывает загрязнение производственной среды гексафторидом урана и продуктами его гидролиза. Часть, выделенная цифрой 2, соответствует ингаляционному поступлению ГФУ и продуктов гидролиза, прохождению их через разные органы и выходу естественным путем. Часть, выделенная цифрой 3, соответствует перкутанному поступлению, депонированию в коже и частичному прохождению внутрь организма. Здесь τ_1= 2 с, τ_2= 20 с, τ_3= 50 с, – периоды полувыведения газов за счёт гидролиза и нуклеации [17].

При определении концентрации атомов токсичных веществ предполагалось, что после выхода из рабочих ёмкостей ГФУ за очень короткое время равномерно распределяется по производственному помещению [17]. После гидролизации все образующиеся вещества (газы UF_6, UOF_4, UO_2F_2, HF и аэрозоли UO_2F_2, HF) распределяются далее по объёму, участвуя в процессах воздухообмена, диффузионного осаждения на границы интересующей нас области, дрейфа в пространстве. Все эти процессы считаются линейными. В основу математической модели рассматриваемых процессов положены уравнения непрерывности для концентраций молекул продуктов гидролиза ГФУ. Принималось, что образующиеся аэрозоли — полидисперсные, и для них использовалась функция распределения радиусов аэрозольных частиц, полученная авторами настоящей статьи [15]. С помощью уравнений непрерывности для концентраций молекул продуктов гидролиза ГФУ получали зависимости $n_U(\vec{x}, t)$ и $n_F(\vec{x}, t)$, а по ним находили ещё и плотности потоков $\vec{j}_U(\vec{x}, t)$, $\vec{j}_F(\vec{x}, t)$. Это позволило определить значение массы токсичных веществ, поступающих в организм на выбранном промежутке времени и через кожу и через дыхательные пути.

В настоящей работе была поставлена задача: на основе приведённой теории определить величины эффективных доз и дозовые коэффициенты урана, входящего в состав продуктов гидролиза ГФУ в рабочих помещениях обогатительного производства. Эти наблюдаемые величины определялись в условиях аварийных выбросов ГФУ и штатной работы при перкутанном и ингаляционном поступлениях. Они позволили оценить уровень отрицательного воздействия α-излучения урана, проникающего в организм человека при указанных условиях.

Для определения важнейших характеристик этого воздействия рассчитывали следующие величины: $N_1(t)$ – число атомов урана, поступивших на поверхность кожи на промежутке времени $[t_0, t]$ (t_0 – момент аварийного выброса или момент начала трудовой деятельности), $N_2(t)$ – число атомов урана, находящихся на поверхности кожи в момент времени t, $N_3(t)$ – число атомов урана, поступивших в глубину кожи, $N_4(t)$ – число атомов урана, находящихся в глубине кожи, $N_5(t)$ – число атомов урана, поступивших в кровоток, $N_6(t)$ – число атомов урана, находящихся в кровотоке, $N_7(t)$ – число атомов урана, вышедших из организма, $N_T(t)$ – число атомов урана, находящихся в органе Т. Ещё вычисляли активность $A(t) = A_{уд} m_0 N(t)$ атомов урана (m_0— масса атома урана, $A_{уд} = 2.47 \cdot 10^7$ Бк · кг$^{-1}$ – удельная активность урана) и число α-частиц

$$N'(t) = \int_{t_0}^{t} d\tau \cdot A(\tau) = A_{уд} m_0 \int_{t_0}^{t} d\tau \cdot N(\tau) \quad ,$$

испущенных атомами урана. Соответственно, получились следующие наблюдаемые величины: $A_1(t) - A_7(t)$, $A_T(t)$, $N'_4(t)$, $N'_6(t)$, $N'_T(t)$. Наконец, на базе этих наблюдаемых величин вычислялись эффективные дозы и дозовые коэффициенты.

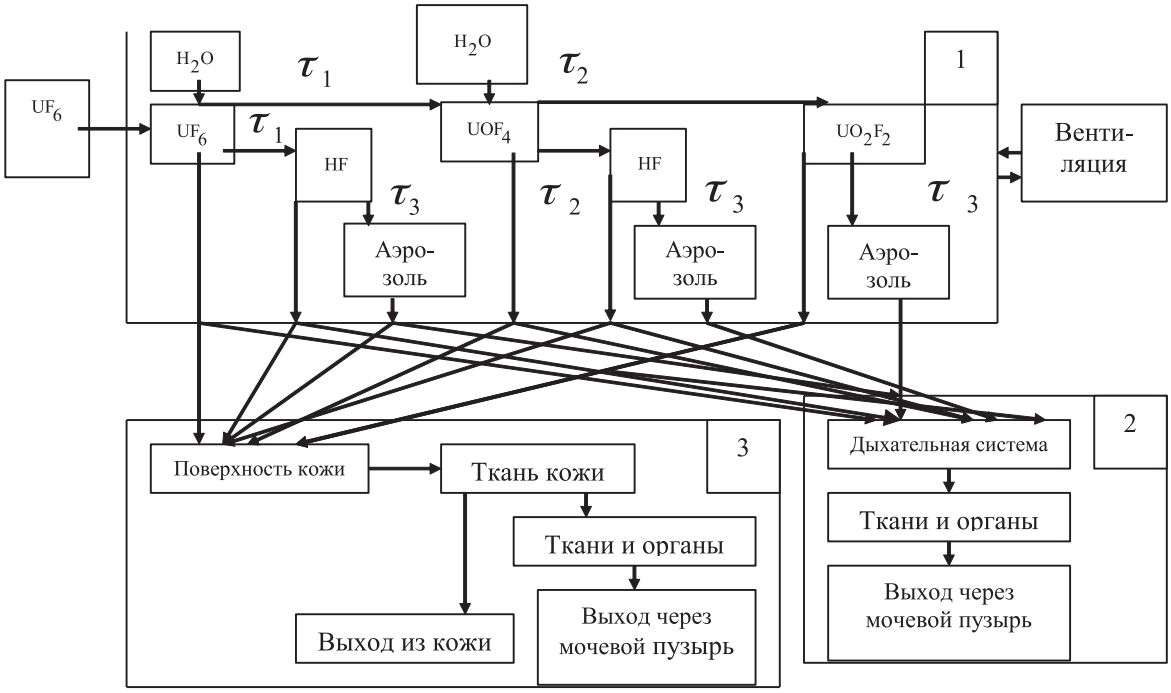


Рис. 1 Схема комплексной модели воздействия гексафторида урана на организм человека
Fig. 1. Scheme of a comprehensive model of the impact of uranium hexafluoride on the human body

При этом для перкутанного поступления в режиме аварийного выброса были получены соотношения (если учитывать выход человека из аварийного помещения и дезактивацию кожи, то формулы становятся сложнее):

$$N_1(t) = S\int_{t_0}^{t} d\tau \cdot j(\tau),$$
$$N_2(t) = S\int_{t_0}^{t} d\tau \cdot j(\tau) e^{-\lambda(t-\tau)}, \qquad 4)$$

$$N_3(t) = S\int_{t_0}^{t} d\tau \cdot j(\tau)\left(1-e^{-\lambda(t-\tau)}\right)\left(C_1+C_2\right),$$
$$N_4(t) = S\int_{t_0}^{t} d\tau \cdot j(\tau)\left(1-e^{-\lambda(t-\tau)}\right)\left(C_1 e^{-\lambda_1(t-\tau)}+C_2 e^{-\lambda_2(t-\tau)}\right), \qquad 5)$$

$$N_5(t) = S\int_{t_0}^{t} d\tau \cdot j(\tau)\left(1-e^{-\lambda(t-\tau)}\right)\left(C_1^{\%}+C_2^{\%}\right),$$
$$N_6(t) = S\int_{t_0}^{t} d\tau \cdot j(\tau)\left(1-e^{-\lambda(t-\tau)}\right)\left(C_1^{\%} e^{-\lambda_1^{\%}(t-\tau)}+C_2^{\%} e^{-\lambda_2^{\%}(t-\tau)}\right), \qquad 6)$$

$$N_7(t) = S\int_{t_0}^{t} d\tau \cdot j(\tau)\left(1-e^{-\lambda(t-\tau)}\right)\left(C_1^{\%}\left(1-e^{-\lambda_1^{\%}(t-\tau)}\right)+C_2^{\%}\left(1-e^{-\lambda_2^{\%}(t-\tau)}\right)\right) \qquad 7)$$

В этих соотношениях: $j(\tau)$ – плотность потока атомов урана на поверхности кожи, S — площадь поверхности кожи, λ, λ_1, λ_2, C_1, C_2, $\lambda^{\%}_1$, $\lambda^{\%}_2$, $C^{\%}_1$, $C^{\%}_2$ – коэффициенты, полученные с учётом экспериментальных данных [17].

Такая модель расчёта получила название «интегральная». Она не позволяет найти значения $N_T(t)$, $A_T(t)$, $N'_T(t)$, для каждого органа в отдельности, и поэтому не позволяет вычислить дозовый коэффициент для всех внутренних органов в соответствии со строгим определением, т. е. по формуле, в которой производится суммирование по всем внутренним органам (точнее, по всем «камерам» камерной модели МКРЗ). Тем не менее, мы посчитали возможным провести приближенную оценку величины дозового коэффициента для всех внутренних органов, используя формулу

$$\varepsilon = \frac{W_T W_\alpha \bar{W}_\alpha}{m_T} \cdot \frac{N_6'(t)}{A_1(t)}$$

и рекомендуемые МКРЗ [18] средние значения величин: $m_T = 68$ кг, $W_T = 0.8$.

Все указанные наблюдаемые величины вычисляли и для повседневных производственных условий перкутанного поступления урана в организм по той же методике. Однако при расчёте учитывалось, что: концентрация атомов урана не зависит от времени, поступление происходит с перерывом на промежуток времени от конца предыдущего рабочего дня до начала следующего, в конце рабочего дня производится дезактивация кожи. Для нахождения дозового коэффициента, связанного с прохождением той части урана, которая поступала внутрь организма, получены такие соотношения:

$$N_1(t) = j_0 S\left((t_1-t_0)\bar{N}(t)+t-\alpha_{\bar{N}(t)}\right), \quad t\in[t_0,+\infty), \quad \alpha_{\bar{N}(t)} \le t \le \beta_{\bar{N}(t)};$$
$$N_1(t) = j_0 S(t_1-t_0)\left(\bar{N}(t)+1\right), \quad t\in[t_0,+\infty), \quad \beta_{\bar{N}(t)} < t < \gamma_{\bar{N}(t)};$$
$$N_2(t) = j_0 S\int_{\alpha}^{t} d\tau \cdot e^{-\lambda(t-\tau)}, \quad t\in[t_0,+\infty), \quad \alpha_{\bar{N}(t)} \le t \le \beta_{\bar{N}(t)}; \qquad 8)$$
$$N_2(t) = 0, \quad t\in[t_0,+\infty), \quad \beta_{\bar{N}(t)} < t < \gamma_{\bar{N}(t)};$$

$$N_3^n(t) = 0, \quad t\in(-\infty,\alpha_n);$$
$$N_3^n(t) = j_0 S\int_{\alpha_n}^{t} d\tau \cdot \left(1-e^{-\lambda(t-\tau)}\right)\left(C_1+C_2\right), \quad t\in[\alpha_n,\beta_n];$$
$$N_3^n(t) = j_0 S\int_{\alpha_n}^{\beta_n} d\tau \cdot \left(1-e^{-\lambda(\beta_n-\tau)}\right)\left(C_1+C_2\right), \quad t\in(\beta_n,+\infty); \qquad 9)$$
$$N_3(t) = \sum_{n=0}^{\bar{N}(t)} N_3^n(t), \quad t\in[t_0,+\infty);$$

$$N_4^n(t) = 0, \quad t\in(-\infty,\alpha_n);$$
$$N_4^n(t) = j_0 S\int_{\alpha_n}^{t} d\tau \cdot \left(1-e^{-\lambda(t-\tau)}\right)\left(C_1 e^{-\lambda_1(t-\tau)}+C_2 e^{-\lambda_2(t-\tau)}\right), \quad t\in[\alpha_n,\beta_n];$$
$$N_4^n(t) = j_0 S\int_{\alpha_n}^{\beta_n} d\tau \cdot \left(1-e^{-\lambda(\beta_n-\tau)}\right)\left(C_1 e^{-\lambda_1(t-\tau)}+C_2 e^{-\lambda_2(t-\tau)}\right), \quad t\in(\beta_n,+\infty); \qquad 10)$$
$$N_4(t) = \sum_{n=0}^{\bar{N}(t)} N_4^n(t), \quad t\in[t_0,+\infty).$$

Здесь: j_0 – плотность потока атомов урана на поверхности кожи; S – площадь поверхности кожи; λ, λ_1, λ_2, C_1, C_2,– коэффициенты, полученные с учётом экспериментальных данных [17]; t_0 — начало рабочего дня с номером ноль, t_1 — конец рабочего дня с номером ноль, t_2 –конец суток с номером ноль; α_n – начало рабочего дня с номером n, β_n – конец рабочего дня с номером n, γ_n – конец суток с номером n; $\bar{N}(t)$ номер тех суток, на которые попадает фиксированный момент времени t; $N^n_3(t)$, $N^n_4(t)$ – числа атомов урана, обусловленные поступлением в течение суток с номером n. Формулы для величин $N_5(t)$, $N_6(t)$, $N_7(t)$ записываются аналогично формулам для величин $N_3(t)$, $N_4(t)$.

Для ингаляционного поступления как в аварийной ситуации, так и в штатных условиях были получены величины, аналогичные подобным величинам $N_1(t)$, $N_5(t)$ – $N_7(t)$, $N_T(t)$, $A_1(t)$, $A_5(t)$ – $A_7(t)$, $A_T(t)$, $N'_6(t)$, $N'_T(t)$ для перкутанного поступления. Наконец, на базе этих наблюдаемых величин вычислялись эффективные дозы и дозовые коэффициенты.

Далее для интересующих нас дозовых коэффициентов используются следующие обозначения: $\varepsilon_{кп}$ – дозовый коэффициент для кожи при перкутанном поступлении, $\varepsilon_{оп}$ – дозовый коэффициент для всех внутренних органов при перкутанном поступлении, $\varepsilon_{пп} = \varepsilon_{кп} + \varepsilon_{оп}$, $\varepsilon_{ои}$ – дозовый коэффициент для всех внутренних органов при ингаляционном поступлении. Например, величина $\varepsilon_{кп}$ вычисляется по формуле:

$$\varepsilon_{кп}(t) = \mu \cdot \frac{W_к W_\alpha \bar{W}_\alpha}{m_к} \cdot \frac{N_2'(t)}{A_1(t)}$$

(μ – коэффициент, обозначающий часть энергии α-излучения, поглощаемой базальным, наиболее чувствительным к излучению слоем кожи). Следует заметить, что дробь $N'_2(t)/A_1(t)$ не зависит от величин j_0, S, m_0, $A_{уд}$.

Для нахождения эффективной дозы $E_{эфф,T}(t)$, формирующейся в отдельных органах, и активности урана $A_T(t)$, накопленного в них, использовалась комплексная модель, названная дифференциальной, состоящая из трёх отдельных моделей. Две из них описывают формирование воздушной среды рабочего помещения и проникновение токсичных веществ из неё в человека [14], третья является известной моделью МКРЗ [18, 19]. Расчёт распределения урана по органам на основе модели МКРЗ оказался возможным благодаря тому, что в рамках первых двух наших моделей определена величина $d/dt\, N_5(t)$, являющаяся, по сути дела, скоростью поступления атомов урана в плазму крови. Запишем для четырёх возможных ситуаций конкретные выражения для скорости поступления атомов урана в кровоток.

Аварийная ситуация, перкутанное поступление:

$$\frac{d}{dt}N_5(t) = (C_1^{\%}+C_2^{\%})\lambda S\int_{t_0}^{t} d\tau \cdot j(\tau)e^{-\lambda(t-\tau)} \qquad (11)$$

Аварийная ситуация, ингаляционное поступление:

$$\frac{d}{dt}N_5(t) = q\left(n_{\text{газ}}(z_0,t)+\xi n_\infty(z_0,t)\right). \qquad (12)$$

Здесь: q — объём воздуха, вдыхаемого в единицу времени, z_0— высота носа человека, $n_{\text{газ}}(z,t)$ – концентрация атомов урана в составе газов, $n_\infty(z,t)$ – концентрация атомов урана в составе аэрозольных частиц всех радиусов, ξ – средний коэффициент прохождения атомов урана в составе аэрозолей в организм человека [15].

Штатная деятельность, перкутанное поступление:

$$\begin{aligned} &\frac{d}{dt}N_5(t) = (C_1^{\%}+C_2^{\%})Sj_0\left(1-e^{-\lambda(t-\alpha_{\bar{N}(t)})}\right), \quad t\in[t_0,+\infty),\ \alpha_{\bar{N}(t)} \le t \le \beta_{\bar{N}(t)};\\ &\frac{d}{dt}N_5(t) = 0, \quad t\in[t_0,+\infty),\ \beta_{\bar{N}(t)} < t < \gamma_{\bar{N}(t)}. \end{aligned} \qquad (13)$$

Штатная деятельность, ингаляционное поступление:

$$\begin{aligned} &\frac{d}{dt}N_5(t) = q\left(n_{\text{газ}}+\xi n_\infty\right), \quad t\in[t_0,+\infty),\ \alpha_{\bar{N}(t)} \le t \le \beta_{\bar{N}(t)};\\ &\frac{d}{dt}N_5(t) = 0, \quad t\in[t_0,+\infty),\ \beta_{\bar{N}(t)} < t < \gamma_{\bar{N}(t)}. \end{aligned} \qquad (14)$$

Численное решение системы линейных обыкновенных дифференциальных уравнений из модели МКРЗ [18, 19], расчёт числа распадов урана в конкретных органах, дополнительные сведения об этих органах [7] позволили определить дозовый коэффициент, сформированный депонированным в организме ураном.

Полученные в результате расчёта значения эффективных доз и дозовых коэффициентов приведены в табл. 1–5. В штатных условиях (в грубом приближении) предполагалось, что молекулы ГФУ возникают в каждой точке помещения. В качестве входных данных использовались кратность воздухообмена K и плотность мощности F_1 внешних источников молекул ГФУ. Можно также задавать кратность воздухообмена K и плотность активности A_V урана в составе газов вдали от стенок помещения.

Таблица 1

Рассчитанная по двум моделям временная динамика депонирования урана в организме (штатная деятельность)
Time dynamics of uranium deposition in the body calculated using two models (regular activities)

Повседневная деятельность, $K = 0$ ч$^{-1}$, $F_1 = 3{,}880\cdot10^{13}$ м$^{-3}\cdot$с$^{-1}$ ($K = 0$ ч$^{-1}$, $A_V = 3{,}951\cdot10^{-2}$ Бк$\cdot$м$^{-3}$), газы, перкутанное поступление						
t (сут)	Депонирование, m (мг)		Выход, m (мг)			
	Интегральная модель	Дифференциальная (камерная) модель	Интегральная модель		Дифференциальная (камерная) модель	
			Суммарный выход	Суточный выход	Суммарный выход	Суточный выход
1	$2{,}36\cdot10^{-5}$	$2{,}95\cdot10^{-5}$	$4{,}18\cdot10^{-6}$	$4{,}18\cdot10^{-6}$	$1{,}13\cdot10^{-4}$	—
30	$5{,}76\cdot10^{-4}$	$5{,}76\cdot10^{-4}$	$2{,}56\cdot10^{-4}$	—	$2{,}04\cdot10^{-3}$	—
50	$9{,}04\cdot10^{-4}$	$7{,}14\cdot10^{-4}$	$4{,}84\cdot10^{-4}$	—	$3{,}55\cdot10^{-3}$	—
280	$2{,}83\cdot10^{-3}$	$1{,}80\cdot10^{-3}$	$4{,}94\cdot10^{-3}$	—	$2{,}24\cdot10^{-2}$	—
365	$3{,}09\cdot10^{-3}$	$2{,}07\cdot10^{-3}$	$7{,}04\cdot10^{-3}$	—	$2{,}92\cdot10^{-2}$	—
3280	$3{,}45\cdot10^{-3}$	$3{,}51\cdot10^{-3}$	$1{,}99\cdot10^{-2}$	—	$6{,}83\cdot10^{-2}$	—
50·280	$3{,}48\cdot10^{-3}$	$2{,}14\cdot10^{-2}$	$3{,}85\cdot10^{-1}$	—	1,50	—
50·365	$3{,}48\cdot10^{-3}$	$2{,}43\cdot10^{-2}$	$5{,}03\cdot10^{-1}$	$2{,}78\cdot10^{-5}$	1,17	$8{,}50\cdot10^{-5}$

Таблица 2

Сравнение расчётных значений дозового коэффициента в рамках интегральной и дифференциальной моделей (аварийная ситуация)
Comparison of the calculated values of the dose coefficient in the framework of the integral and differential models (emergency)

Аварийная ситуация, $K = 0$ ч$^{-1}$, $n_0 = 1\cdot10^{21}$ м$^{-3}$, $t_1 = 1{,}5$ ч (время выхода из аварийного помещения), $t = 50$ лет					
Интегральная модель			Дифференциальная модель		
Газы, перкутанное поступление		Газы + аэрозоли, ингаляционное поступление	Газы, перкутанное поступление		Газы + аэрозоли, ингаляционное поступление
$\varepsilon_{\text{кп}}$ (Зв$\cdot$Бк$^{-1}$)	$\varepsilon_{\text{оп}}$ (Зв$\cdot$Бк$^{-1}$)	$\varepsilon_{\text{ои}}$ (Зв$\cdot$Бк$^{-1}$)	$\varepsilon_{\text{кп}}$ (Зв$\cdot$Бк$^{-1}$)	$\varepsilon_{\text{оп}}$ (Зв$\cdot$Бк$^{-1}$)	$\varepsilon_{\text{ои}}$ (Зв$\cdot$Бк$^{-1}$)
$1{,}14\cdot10^{-11}$	—	$1{,}78\cdot10^{-6}$	$1{,}14\cdot10^{-11}$	$1{,}50\cdot10^{-9}$	$9{,}73\cdot10^{-7}$

Таблица 3

Сравнение расчётных значений дозового коэффициента в рамках интегральной и дифференциальной моделей (штатная деятельность)
Comparison of the calculated values of the dose coefficient in the framework of the integral and differential models (regular activities)

Штатная деятельность, $K = 0$ ч$^{-1}$, $F_1 = 3{,}880\cdot10^{13}$ м$^{-3}\cdot$с$^{-1}$, $t = 50$ лет					
Интегральная модель			Дифференциальная модель		
Газы, перкутанное поступление		Газы + аэрозоли, ингаляционное поступление	Газы, перкутанное поступление		Газы + аэрозоли, ингаляционное поступление
$\varepsilon_{\text{кп}}$ (Зв$\cdot$Бк$^{-1}$)	$\varepsilon_{\text{оп}}$ (Зв$\cdot$Бк$^{-1}$)	$\varepsilon_{\text{ои}}$ (Зв$\cdot$Бк$^{-1}$)	$\varepsilon_{\text{кп}}$ (Зв$\cdot$Бк$^{-1}$)	$\varepsilon_{\text{оп}}$ (Зв$\cdot$Бк$^{-1}$)	$\varepsilon_{\text{ои}}$ (Зв$\cdot$Бк$^{-1}$)
$1{,}14\cdot10^{-11}$	$6{,}00\cdot10^{-9}$	$2{,}22\cdot10^{-7}$	$1{,}14\cdot10^{-11}$	$4{,}25\cdot10^{-9}$	$8\cdot10^{-7}$

Таблица 4

Зависимость величин A_1, $E_{эфф}$, $\varepsilon_{оп}$ от коэффициента воздухообмена (штатная деятельность)
Dependence of the values A_1, $E_{эфф}$, $\varepsilon_{оп}$ on the air exchange coefficient (regular activity)

Штатная деятельность, $F_1 = 3,880 \cdot 10^{13}$ м$^{-3} \cdot$ с$^{-1}$, газы, перкутанное поступление, интегральная модель, t = 50 лет		
K = 0 ч$^{-1}$		
A_1 (Бк)	$E_{эфф}$ (Зв), все органы	$\varepsilon_{оп}$ (Зв · Бк$^{-1}$)
$3,27 \cdot 10^3$	$1,96 \cdot 10^{-5}$	$6,01 \cdot 10^{-9}$
K = 7 ч$^{-1}$		
$3,01 \cdot 10^3$	$1,81 \cdot 10^{-5}$	$6,01 \cdot 10^{-9}$

Таблица 5

Вклад отдельных органов в формирование эффективной дозы при штатной деятельности и в аварийной ситуации при перкутанном и ингаляционном поступлении
Contribution of individual organs to the formation of an effective dose during normal activities and in an emergency with percutaneous and inhalation intake

	Повседневная деятельность, K = 0 ч$^{-1}$, $F_1 = 3,880 \cdot 10^{13}$ м$^{-3} \cdot$ с$^{-1}$, дифф. модель, t = 50 лет (газы, перк./газы + аэрозоли, инг.)		Аварийная ситуация, K = 0 ч$^{-1}$, $n_0 = 1 \cdot 10^{21}$ м$^{-3}$, дифф. модель, t_1 = 1,5 ч (время выхода), t = 50 лет, (газы, перк./газы + аэрозоли, инг.)	
Орган	N' (безразмерн.)	$E_{эфф}$ (Зв)	N' (безразмерн.)	$E_{эфф}$ (Зв)
Мягкие ткани	$1,14 \cdot 10^8/9,98 \cdot 10^{10}$	$1,86 \cdot 10^{-5}/1.64 \cdot 10^{-2}$	$6.48 \cdot 10^7/3.31 \cdot 10^{11}$	$1.07 \cdot 10^{-5}/4.21 \cdot 10^{-2}$
Поверхность кортикальной кости	$3,35 \cdot 10^6/2,91 \cdot 10^9$	$9,53 \cdot 10^{-7}/8.25 \cdot 10^{-4}$	$1.04 \cdot 10^6/5.27 \cdot 10^9$	$3.39 \cdot 10^{-6}/1.49 \cdot 10^{-3}$
Объём кортикальной кости	$3,45 \cdot 10^8/3,02 \cdot 10^{11}$	$3,93 \cdot 10^{-6}/3.42 \cdot 10^{-3}$	$1.73 \cdot 10^8/8.78 \cdot 10^{11}$	$2.98 \cdot 10^{-7}/9.91 \cdot 10^{-3}$
Поверхность трабекулярной кости	$4,13 \cdot 10^6/3,68 \cdot 10^9$	$1,49 \cdot 10^{-5}/3 \cdot 10^{-3}$	$1.3 \cdot 10^6/6.6 \cdot 10^9$	$1.08 \cdot 10^{-6}/5.38 \cdot 10^{-3}$
Объём трабекулярной кости	$1,18 \cdot 10^8/1,02 \cdot 10^{11}$	$9.68 \cdot 10^{-6}/8.46 \cdot 10^{-3}$	$4.05 \cdot 10^7/2.05 \cdot 10^{11}$	$1.08 \cdot 10^{-6}/1.7 \cdot 10^{-2}$
Почки	$1,08 \cdot 10^7/9,45 \cdot 10^9$	$1.18 \cdot 10^{-5}/1.04 \cdot 10^{-2}$	$3.6 \cdot 10^6/1.82 \cdot 10^1$	$3.98 \cdot 10^{-6}/2 \cdot 10^{-2}$
Печень	$1,79 \cdot 10^7/1,57 \cdot 10^{10}$	$6.75 \cdot 10^{-6}/5.94 \cdot 10^{-3}$	$7.44 \cdot 10^6/3.77 \cdot 10^{10}$	$1.97 \cdot 10^{-6}/1.43 \cdot 10^{-2}$
Во всех органах	—	$7,26 \cdot 10^{-5}/4,85 \cdot 10^{-2}$	—	$2,25 \cdot 10^{-5}/1,1 \cdot 10^{-1}$

Результаты и обсуждение

1. Динамика накопления урана в организме и выход его по интегральной и дифференциальной моделям в штатных условиях находятся в хорошем соответствии. В течение первого года от начала штатной деятельности количество депонированного урана увеличивается, а далее со временем практически не изменяется. При этом, по интегральной модели окончательное депонирование несколько выше, чем по дифференциальной модели. Естественный выход урана тоже со временем растёт (и полный и суточный). При длительном времени работы выход по интегральной модели несколько меньше, чем по дифференциальной.
2. В штатных условиях, когда плотность мощности внешних источников молекул ГФУ F_1=3,880·10^{13}м$^{-3}$·с$^{-1}$, в наиболее точном для определения ε дифференциальном методе, полный дозовый коэффициент при перкутанном поступлении составляет $\varepsilon_{пп}$=4,26·10^{-9} Зв·Бк$^{-1}$ ($\varepsilon_{кп}$=1,14·10^{-11} Зв·Бк$^{-1}$ за счёт поступления в кожу и $\varepsilon_{оп}$=4,25·10^{-9} Зв·Бк$^{-1}$ за счёт поступления урана во внутренние органы). При ингаляционном поступлении $\varepsilon_{ои}$=8·10^{-7} Зв·Бк$^{-1}$. В аварийной ситуации (в условиях модельного эксперимента) при перкутанном поступлении полный дозовый коэффициент равен $\varepsilon_{пп}$=1,51·10^{-9} Зв·Бк$^{-1}$ ($\varepsilon_{кп}$=1,14·10^{-11} Зв·Бк$^{-1}$ за счёт поступления в кожу и $\varepsilon_{оп}$=1,5·10^{-9} Зв·Бк$^{-1}$ за счёт поступления урана во внутренние органы). При ингаляционном поступлении $\varepsilon_{ои}$=9,73·10^{-7} Зв·Бк$^{-1}$.
3. В аварийной ситуации часть дозового коэффициента, относящаяся к внутренним органам, примерно в 130 раз больше части, относящихся к коже. При штатных производственных условиях соотношение тех же величин равно примерно 370.
4. Дозовый коэффициент при аварийном ингаляционном поступлении урана примерно в 650 раз больше, чем при перкутанном поступлении. В производственных условиях ингаляционное поступление примерно в 200 раз больше.
5. В обозначенных аварийных условиях при ингаляционном поступлении дозовый коэффициент несколько больше, чем в условиях повседневной деятельности.
6. Из сопоставления данных, приведённых в табл. 2 и 3, нельзя определить какая из двух моделей (интегральная или дифференциальная) даёт большее значение дозового коэффициента для урана, попадающего внутрь организма, чем другая. Действительно, в рамках интегральной модели при ингаляционном поступлении в аварийной ситуации дозовый коэффициент в 1,8 раз больше, чем в рамках камерной модели, а в условиях штатных поступлений в 3,6 раз меньше, чем в рамках камерной модели. По-видимому, это связано с тем, что при проведённом сопоставлении меняется не только модель расчёта, но и несколько изменяется величина среднегеометрического радиуса r_g аэрозольных частиц, а следовательно и коэффициент прохождения атомов урана через дыхательную систему.
7. Согласно данным табл. 4, эффективная доза $E_{эфф}$, формируемая ураном во внутренних органах, при перкутанном повседневном поступлении очень слабо зависит от коэффициента воздухообмена K. Дозовый коэффициент ε совсем не зависит от величины K. Этот результат находится в соответствии с результатом ана-

лиза модельного эксперимента, согласно которому перкутанно в организм человека проникают только газовые компоненты продуктов гидролиза UF_6, практически не управляемые производственным воздухообменом.

8. Расчёт показал, что эффективная доза ($E_{эфф}$= 2,25·10^{-5} Зв, табл. 5), полученная сотрудниками только за счёт перкутанного поступления (работали в защитных дыхательных масках) в процессе модельного эксперимента, много меньше ее предельно допустимого значения при разовом поступлении (0,3 мЗв) [8]. Дальнейшее наблюдение за работниками, участвующими в модельном эксперименет, показало, что они не подверглись радиационному воздействию урана. Это означает, что расчётное значение формирующейся эффективной дозы находится в хорошем соответствии с её экспериментальным значением. Однако ингаляционное поступление, которое экспериментаторы исключили использованием масок, должно стать равным предельно допустимому разовому поступлению. В самых экстремальных аварийных ситуациях (n_0=3,2·10^{24} м$^{-3}$, на три порядка больше, чем в модельном эксперименте), эффективная доза, формируемая перкутанным поступлением ($E_{эфф}$= 2,25·10^{-2} Зв), станет больше предельно допустимой при разовом поступлении, а доза, формируемая ингаляционным поступлением урана, должна уже представлять серьёзную радиационную опасность [8, стр. 22].
9. Сравнение рассчитанной величины дозового коэффициента при ингаляционном поступлении в штатных условиях $\varepsilon_{ои}$=7,5·10^{-7} Зв·Бк$^{-1}$ (АМАД = 13 мкм) с экспериментальными значениями $\varepsilon_{ои}$=5,9·10^{-7} Зв·Бк$^{-1}$ (АМАД = 5 мкм) [8] и $\varepsilon_{ои}$=4,9·10^{-7} Зв·Бк$^{-1}$ (АМАД = 1 мкм) [20] при тех же условиях, показало следующее. Несмотря на некоторое расхождение между ними, они находятся в соответствии друг с другом, поскольку последовательное уменьшение ε при переходе от расчётных значений к экспериментальным имеет ту же тенденцию, что и соответствующее изменение величин АМАД.
10. Судя по данным табл. 5, в аварийной ситуации в условиях проведённого эксперимента эффективная доза, формирующаяся за 50 лет при ингаляционном поступлении, в 4,9·10^3 больше, чем при перкутанном поступлении. При штатных условиях это отношение равно 6,7·10^2.
11. Расчёты показали, что накопление урана в различных органах происходит инерционно, причём для разных органов с разной скоростью [16]. Во всех органах количество депонированного вещества вначале растёт со временем, а далее практически перестаёт зависеть от него. С одной из наибольших скоростей накопление происходит в почках, для них наибольшее накопление происходит за Δt = 4 сут. В течение почти всех первых десяти дней после аварийного поступления урана почки имеют наибольшее отношение массы депонированного урана к массе органа [16].

Анализируя перечисленные результаты, нужно отметить следующее:

1. Построенные авторами настоящей статьи модели приводят к результатам, удовлетворительно согласующимися с экспериментальными данными, а потому могут быть использованы для теоретической оценки радиационного воздействия ГФУ на организм человека.
2. Дифференциальная модель позволяет оценивать время, за которое депонированный в органе уран достигает максимального значения. Это облегчает медицинским работникам выбор последовательности мероприятий по лечению пострадавших в аварийной ситуации.
3. При оценке поступлений урана в организм человека в аварийной ситуации и в штатных условиях интегральная и дифференциальная модели дают достаточно близкие результаты, чтобы можно было использовать данные, полученные в интегральной модели для веществ с неизвестными метаболическими параметрами.
4. Радиационное воздействие урана в составе ГФУ и продуктов его гидролиза наносит меньший вред, чем химическое воздействие урана и фтора (сравнение данных табл. 1 и статьи [5]). Опасное радиационное воздействие имеет место только при ингаляционном поступлении в самом жёстком производственном режиме (К = 0 ч$^{-1}$, A_V =7,2 ·10^{-2} Бк · м$^{-3}$)и в аварийной ситуации с максимально возможной начальной концентрацией (n_0 = 3,2·10^{24} м$^{-3}$) молекул ГФУ.

Выводы

1. Проведён краткий обзор литературы по решению проблем, связанных с вопросами взаимодействия ГФУ с организмом человека.
2. Отмечены те задачи, которые хорошо были исследованы, и те, которые оставляли желать дополнительного решения. Сформулировано наше участие в поднятом вопросе – построение моделей, позволяющих описать воздействие ГФУ на организм человека количественно.
3. Достигнута цель настоящей работы – освещение и анализ сведений, полученных в рамках построенных моделей, о расчёте радиационного воздействии урана в составе ГФУ и продуктов его гидролиза на человека.
4. Продолжена комплексная расчётная модель воздействия UF_6 на человека.
5. Коротко изложена методика расчёта в рамках каждой из трёх основных моделей – загрязнения атмосферы рабочего помещения продуктами гидролиза ГФУ, перкутанного проникновения урана и фтора в организм человека, их ингаляционного поступления.
6. Приведены аналитические выражения для тех величин, которые необходимы для вычисления эффективной дозы и дозового коэффициента α-излучения, являющихся основными характеристиками радиационного воздействия урана на организм человека.
7. Приведены таблицы значений $E_{эфф}$ и ε, рассчитанных в рамках разных моделей, при разных условиях и при разных способах поступления носителей урана в организм человека.
8. Приведены зависимости интересующих нас параметров от коэффициента воздухообмена в рабочем помещении и показана динамика депонирования урана в организме и вывода из него.
9. Проведена верификация некоторых расчётных величин, описывающих радиационное воздействие гексафторида урана на организм человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 16.03.2021. Принята к публикации: 21.04.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 16.03.2021. Accepted for publication: 21.04.2021.

On the Dose Coefficient of Uranium Hexafluoride

S.P. Babenko[1], A.V. Bad'in[2]

[1]N.E. Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russia
[2]Department of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Contact person: Andrey Valentinovich Bad'in: badyin@phys.msu.ru

ABSTRACT

Introduction: Uranium hexafluoride (UF_6, UHF) is a gaseous product containing uranium and fluorine. Once in the air, it interacts with water vapor and produces hydrolysis products that can penetrate the human body and lead to the chemical effects of uranium and fluorine, as well as the radiation effects of uranium on the body. This action can be very strong and therefore serious attention has been paid to its study for a long time.

Purpose: Quantitative calculation of the radiation effects of uranium on humans and their analysis in the conditions of daily work at nuclear power plants, as well as in emergency situations.

Material and methods: We consider uranium hexafluoride that appears under certain conditions in the air of the working rooms of some enterprises and describes methods for describing the distribution of UHF hydrolysis products to objects that can sense their effects. All these methods are combined into a single integrated model. The analytical expressions obtained in the framework of this model at various stages are given, which make it possible to calculate the radiation effect of UHF.

Results: The calculated values of the characteristics of the radiation exposure are given, their analysis is carried out. The conditions are formulated under which there is a danger of serious radiation exposure of uranium hexafluoride to employees of nuclear power plants during everyday work and in emergency situations.

Conclusion: Based on all the material presented, it is concluded that the constructed mathematical model reliably describes the event in question and allows us to calculate the radiation effect of uranium on humans.

Key words: *uranium hexafluoride, hydrolysis products, inhalation intake, percutaneous intake, mathematical model*

For citation: Babenko SP, Bad'in AV. On the Dose Coefficient of Uranium Hexafluoride. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):11–17.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-11-17

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дэвис Л. Терроризм и насилие. Террор и катастрофы. Смоленск: Русич, 1998.
2. Надеждинский А.И., Набиев Ш.Ш., Григорьев Г.Ю. и др. Экспресс-методы измерения степени обогащения гексафторида урана и следовых количеств и HF в атмосфере на основе диодных лазеров ближнего и среднего ИК-диапазона // Оптика атмосферы и океана. 2005. Т. 18, № 9. С. 785–794.
3. Хоуланд Дж. Фармакология и токсикология урановых соединений // Действие урановых соединений на человека. М.: ИЛ, 1951. Т. 2. С. 224–243.
4. Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения / Под ред. Ильина Л.А. М.: Энергоатомиздат, 1986.
5. Гастева Г.Н., Бадьин В.И., Молоканов А.А., Мордашёва В.В. Клиническая токсикология химических соединений урана при хронической экспозиции // Радиационная медицина. Том II. Радиационные поражения человек / Ильин Л.А., ред. М.: ИздАТ, 2001. С. 369–388.
6. Гастева Г.Н., Бабенко С.П., Бадьин В.И. Детерминированные эффекты у работников атомной промышленности // Компьютерные науки, информационные технологии, прикладная физика: Сб. научных трудов научной сессии МИФИ-2001. М., 2001. Т. 13. С. 124–125.
7. Гусев Н.Г. Справочник по радиоактивным излучениям и защите. М.: Медгиз., 1956.
8. Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. М., 2009.
9. Рекомендации МКРЗ. Публикация 30. Ч. 1. Пределы поступления радионуклидов для работающих с ионизирующим излучением. М.: Энергоатомиздат, 1982.
10. Рекомендации МКРЗ. Публикация 30. Ч. 2. Пределы поступления радионуклидов для работающих с ионизирующим излучением. М.: Энергоатомиздат, 1983.
11. Рекомендации МКРЗ. Публикация 30. Ч. 3. Пределы поступления радионуклидов для работающих с ионизирующим излучением. М.: Энергоатомиздат, 1984.
12 Рекомендации МКРЗ. Публикация 60. Радиационная безопасность. М.: Энергоатомиздат, 1994.
13. Радиация и кожа: Материалы симпозиума, Великобритания, 1963. М.: Атомиздат, 1969.
14. Бабенко С.П., Бадьин А.В. Ингаляционное и перкутанное поступление в организм человека токсичных веществ в условиях повседневной производственной деятельности на предприятиях атомной промышленности // Математическое моделирование. 2006. Т. 18, № 3. С. 13–22.
15. Бабенко С.П., Бадьин А.В. Верификация математической модели, описывающей воздействие на организм человека гексафторида урана на предприятии атомной промышленности // Вестник Моск. ун-та. Сер. 3. Физика. Астрономия. 2014. № 2. С. 22–30.
16. Бабенко С.П., Бадьин А.В., Овчинников А.В. О возможности ускоренной медицинской помощи людям после однократного воздействия на них гексафторида урана // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 3. С. 213–219. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-3-213-219
17. Мирхайдаров А.Х. Метод и средство измерения гексафторида урана в воздухе // Радиоактивность при ядерных взрывах и авариях. СПб.: Гидрометеоиздат, 2000. С. 92.
18. Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP Publication 68 // Ann. ICRP. 1994. V. 24. No 4.
19. Leggett R.W., Pellmar T.C. The biokinetics of uranium migrating from embedded DU fragments // Journal of Environmental Radioactivity. 2003. Vol. 64, No 2–3. P. 205–225.
20. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 66 // Ann. ICRP. 1994. V. 24 (1–3).

REFERENCES

1. Davis L. Terrorism and Violence. Terror and Disaster. Smolensk, Rusich Publ., 1998 (In Russian).
2. Nadezhdinskiy A.I., Nabiev Sh.Sh., Grigor'ev G.Yu, et al. Express Methods for Measuring the Degree of Enrichment of Uranium Hexafluoride and Trace Amounts And Hf in the Atmosphere Based on Near And Middle Ir Diode Lasers. Optika Atmosfery i Okeana. 2005;18;9:785–794 (In Russian).
3. Howland J.W. Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds. Studies on Human Exposures to Uranium Compounds. Ed. Voegtlin C., Hodge H.C. New York, Toronto, London, McGraw-Hill Book Company, Inc., 1949. P. 993–1017.
4. Guidelines for the Organization of Medical Care for Persons Exposed to Ionizing Radiation. Ed. Ilyin L.A. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1986 (In Russian).
5. Gasteva G.N., Bad'in V.I., Molokanov A.A., Mordasheva V.V. Clinical Toxicology of Chemical Compounds of Uranium at Chronic Exposure. Nuclear medicine. V. II. Radiation Injury Man. Ed. Ilyin L.A Moscow. IzdAT Publ., 2001. P. 369–388 (In Russian).
6. Gasteva G.N., Babenko S.P., Badin V.I. Deterministic Effects in Nuclear Industry Workers. Computer Science, Information Technology, Applied Physics: Sat. Scientific Papers of The Scientific Session of MEPhI-2001. Moscow Publ., 2001, Vol. 13. P. 124–125 (In Russian).
7. Gusev N.G. Handbook of Radiation and Protection. Moscow, Medgiz Publ., 1956 (In Russian).
8. Sanitary Rules and Regulations SanPiN 2.6.1.2523-09. Radiation Safety Standards NRB-99/2009. Moscow Publ., 2009 (In Russian).
9. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP Publication 30 (Part 1). Ann. ICRP. 1979;2 (3-4).
10. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP Publication 30 (Part 2). Ann. ICRP 1980; 4 (3-4).
11. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP Publication 30 (Part 3). Ann. ICRP 1981; 6 (2-3).
12. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 1991; 21 (1-3).
13. Radiation and skin. Materials of the Symposium, Great Britain, 1963. Moscow, Atomizdat Publ., 1969 (In Russian).
14. Babenko S.P., Bad'in A.V. Inhaler Injection and Injection Through Skin of Toxic Substances in a Human Organism Under Regular Industry Conditions at Factories of Nuclear Industry. Matematicheskoe modelirovanie. 2006;18;3:13–22 (In Russian).
15. Babenko S.P., Bad'in A.V. Verification of a Mathematical Model that Describes the Action of Uranium Hexafluoride on The Human Body in Facilities of the Atomic Industry. Moscow University Physics Bulletin. 2014;69;2:124–133 (In Russian). DOI: 10.3103/S0027134914020040.
16. Babenko S.P., Bad'in A.V., Ovchinnikov A.V. About the Possibility of Accelerated Medical Care for People After A Single Exposure to Uranium Hexafluoride. Hygiene and Sanitation. 2018;97;3:213–219 (In Russian). DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-3-213-219.
17. Mirkhaydarov A.Kh. Method and Means for Measuring Uranium Hexafluoride in the Air. The Radioactivity in Nuclear Explosions and Accidents. St. Petersburg, Gidrometeoizdat Publ., 2000 (In Russian).
18. Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP Publication 68. Ann. ICRP. 1994;24 (4).
19. Leggett R.W., Pellmar T.C. The Biokinetics of Uranium Migrating from Embedded DU Fragments. Journal of Environmental Radioactivity. 2003;64;2–3:205–225.
20. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 66. Ann. ICRP. 1994;24;1–3.

А.А. Косенков

СООТНОШЕНИЕ УРОВНЕЙ ЭКСТРАВЕРСИИ И ФЛЮИДНОГО ИНТЕЛЛЕКТА КАК ПРЕДИКТОР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ УСПЕШНОСТИ ОПЕРАТОРОВ

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

Контактное лицо: Александр Косенков: kossenkov@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: изучение связи соотношения уровней экстраверсии и флюидного интеллекта с успешностью профессиональной деятельности оперативного персонала атомных электростанций (АЭС).

Материал и методы: Проанализированы результаты психодиагностических обследований операторов блочных щитов управления (БЩУ) АЭС, функционировавших в штатных условиях. В батарею психологических тестов входили: прогрессивные матрицы Дж. Равена, методика многостороннего исследования личности (ММИЛ) и 16-факторный личностный опросник Р. Кеттела (16ФЛО, форма А). Путем перекрестной экспертной оценки по методу ранжирования были выявлены группы операторов с различными уровнями профессиональной успешности (в диапазоне от заметно сниженного до высокого).

Результаты: С помощью факторного анализа была сокращена размерность матрицы данных, полученных в ходе обследований. Корреляционный анализ показал, что из 9 выделенных факторов лишь 2 имели статистически значимую корреляционную связь с успешностью профессиональной деятельности, а именно факторы экстраверсии (отрицательная связь) и интеллекта (положительная связь). На основании этих двух факторов была проведена автоматическая классификация операторов с применением кластерного анализа, в результате которой были выделены 5 классов операторов. Показано, что в классы A и B с преобладанием фактора экстраверсии вошли преимущественно (79 %) операторы с уровнем профессиональной успешности ниже среднего. Напротив, классы C, D и E с преобладанием фактора интеллекта составили в основном (81 %) операторы со средним и выше среднего уровнями профессиональной успешности. Примечательно, что среднее значение фактора интеллекта в одном из классов, состоящих из операторов преимущественно с более низким уровнем профессиональной успешности (класс B), было таким же или даже на 10 Т-баллов выше по сравнению с классами, представленными в основном операторами, уровень успешности которых оценивался в диапазоне от среднего до высокого.

Заключение: Факторы экстраверсии и интеллекта связаны с качеством выполнения профессиональных обязанностей операторами БЩУ АЭС в штатных условиях работы. При этом успешность их профессиональной деятельности зависит не столько от количественных значений по этим факторам, сколько от их соотношения, а именно прогностически благоприятным является преобладание выраженности показателя интеллекта

Ключевые слова: *атомная электростанция, операторы, блочный щит управления, экстраверсия, интеллект, успешность профессиональной деятельности, психологический профессиональный отбор*

Для цитирования: Косенков А.А. Соотношение уровней экстраверсии и флюидного интеллекта как предиктор профессиональной успешности операторов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.18–22.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-18-22

Введение

Современные атомные электростанции (АЭС) являются настолько сложными техническими объектами, что их безопасная эксплуатация стала невозможной без помощи автоматизированных систем управления (АСУ). В системах человек–машина (СЧМ) всё больше управляющих производственным процессом функций передаётся интеллектуальным блокам самой «машины», которые могут непрерывно контролировать параметры технологического процесса, следить за безопасностью и надежностью работы оборудования [1]. В этом смысле конструкторы АЭС стремятся приблизить алгоритмы её работы к принципам функционирования живых организмов, обеспечивающих сохранение постоянства внутренней среды.

Насколько далеко они смогут продвинуться в этом направлении, покажет будущее. На данном этапе научно-технического развития необходимость присутствия человека в качестве важнейшего субъекта управления АЭС определяется прежде всего, невозможностью полностью описать алгоритмы действия для всех возможных состояний технологического процесса. Другим сдерживающим фактором является то, что по мере увеличения степени автоматизации системы управления энергоблоками наблюдается экспоненциальный рост её стоимости, а прирост эффективности системы снижается [2]. Из этого следует, что на определённом этапе дальнейшая автоматизация становится экономически неоправданной.

Существование гибридного полуавтоматического способа управления АЭС делает необходимым оптимальное разделение регулирующих функций между человеком и АСУ, а также их взаимное приспособление. Со стороны управляемого объекта приспособление к психофизиологическим особенностям человека подразумевает совершенствование (гуманизацию) органов управления и средств предъявления информации о состоянии технологических процессов и оборудования. Успешность оператора БЩУ АЭС определяется, прежде всего, надёжностью его деятельности. Со стороны человека-оператора «приспособление» означает теоретическую и практическую подготовку, включающую отработку действий в аварийных ситуаций на тренажёрах. Кроме того, важную роль играют медицинские осмотры, психологический и психофизиологический отбор и контроль, а также профессиональная ориентация специалистов.

Проведение настоящего исследования имело целью изучить связь соотношения уровней экстраверсии и флюидного интеллекта с успешностью профессиональной деятельности оперативного персонала АЭС и, тем самым, приблизить нас к пониманию того, какие психологические особенности являются оптимальными для успешной работы оператора на БШУ.

Материал и методы

Представлен анализ результатов психодиагностических обследований оперативного персонала БЩУ (начальники смен блоков, старшие/ведущие инженеры управления реактором, блоком и турбиной) трех АЭС, работавших в штатном режиме эксплуатации (всего 61 чел.). В батарею психологических тестов входили: прогрессивные матрицы Дж. Равена, методика многосторон-

Таблица. 1

Численность групп операторов БЩУ АЭС с различной успешностью профессиональной деятельности
Number of NPP control room operators in the groups with varying professional success

№	Уровень профессиональной успешности	Количество операторов
1	Сниженный	14
2	Ниже среднего	9
3	Средний	13
4	Выше среднего	13
5	Высокий	12

него исследования личности (ММИЛ) и 16-факторный личностный опросник Р. Кеттела (16-ФЛО, форма А). Обследования проводились в свободные от работы дни в утренние и дневные часы. Время на выполнение теста Равена было ограничено 20 мин. Путем перекрестной экспертной оценки по методу ранжирования были выявлены 5 групп операторов, различавшихся по уровню профессиональной успешности (табл. 1).

Критериями для включения операторов в одну из групп профессиональной успешности были: 1) непротиворечивость экспертной оценки; и 2) наличие мнений нескольких экспертов – не менее 5 человек. В число экспертов входили другие сотрудники из числа оперативного персонала АЭС, имевшие достаточный опыт совместной работы с оцениваемым оператором. Более подробно процедура экспертной оценки описана автором ранее [3].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0.

Результаты и обсуждение

На первом этапе статистической обработки мы сократили размерность матрицы данных, полученных в ходе обследований, с помощью факторного анализа. В результате этой процедуры психодиагностические показатели были объединены в 9 факторов, значения которых были известны для каждого оператора.

На следующем этапе мы провели корреляционный анализ между выраженностью полученных факторов с показателем профессиональной успешности операторов. Лишь два фактора из девяти имели статистически значимые корреляционные взаимосвязи с показателем профессиональной успешности. В первом из этих двух производных показателей легко узнается фактор экстраверсии. Все первичные факторы 16-ФЛО (A, F, H и, с отрицательным знаком, Q_2) вошедшие в него, образуют описанный Р. Кеттелом вторичный фактор экстраверсии. Кроме того, в него вошли (также с отрицательным знаком) две шкалы ММИЛ: депрессии (D) и социальной интроверсии (Si).

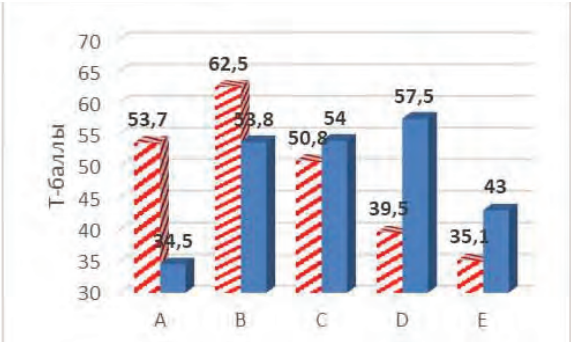


Рис. 1. Соотношение уровней экстраверсии и интеллекта в группах операторов БЩУ, представляющих различные психологические типы (A–E) при работе в штатных условиях (усредненные значения показателей представлены в Т-баллах)
Fig. 1. The ratio of the extraversion and intelligence levels in the groups of operators representing different psychological types (A–E) working under normal conditions (the average values of the parameters are presented in T-scores)

Интерпретация второго фактора, в который вошли оба показателя теста Равена, тоже не составляет труда: по сути, он является интегральным показателем, характеризующим как скорость, так и качество решения логических задач. Для краткости в рамках настоящего исследования назовём его фактором интеллекта.

Структура указанных факторов приведена в табл. 2.

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена полученных факторов с оценкой профессиональной успешности составили: для фактора экстраверсии –0,415 (отрицательная связь, уровень значимости < 0,001); для фактора интеллекта +0,307 (положительная связь, уровень значимости < 0,05).

Оставив для процедуры кластерного анализа только эти два наиболее информативных показателя, мы существенно сократили размерность пространства данных и освободились от избыточной информации, затрудняющей интерпретацию результатов.

Классификация обследованных нами операторов БЩУ по вновь рассчитанным признакам экстраверсии и интеллекта с использованием кластерного анализа позволила выделить пять психологических классов (типов), назовем их A, B, C, D и E. На рис. 1 представлена выраженность факторов экстраверсии и интеллекта в выделенных классах в Т-баллах (средние значения соответствуют 50 Т-баллам). Преобразование оценок в Т-баллы позволило сравнить полученные данные.

Класс A составили операторы с незначительно повышенными значениями по фактору экстраверсии и низкими – по фактору интеллекта. Класс B представлен операторами с высокой экстраверсией и интеллектом, немного превышающим средние значения.

В отличие от классов A и B, следующие три класса характеризовались преобладанием фактора интеллекта над фактором экстраверсии. Так, в класс C вошли лица,

Таблица 2.

Структура факторов экстраверсии и интеллекта у операторов БЩУ, работавших в штатных условиях (n=61)
The structure of extraversion and intelligence factors in the group of main control room operators who worked in normal conditions (n = 61)

N п/п	Индекс	Названия шкал	Методика	Коэффициенты корреляции данных шкал с факторами	
				Экстраверсия	Интеллект
1	F	Беспечность	16ФЛО	0,742	
2	H	Смелость		0,712	
3	A	Эмоциональность		0,680	
4	Q_2	Самодостаточность		–0,646	
5	Si	Социальная интроверсия	ММИЛ	–0,721	
6	D	Депрессия		–0,546	
7	Пр	Число правильных ответов	Тест Равена		0,757
8	% ош	Процент ошибок			–0,797

у которых значения по фактору экстраверсии близки к среднему, а по фактору интеллекта немного выше среднего. Операторы, вошедшие в класс D, отличались интровертированностью и самым высоким показателем интеллекта. И, наконец, лица, отнесенные к классу E, характеризовались выраженной интровертированностью и умеренно сниженными оценками по фактору интеллекта.

Анализ профессиональной успешности операторов БЩУ, вошедших в указанные классы, привел нас к следующим результатам. Как видно на табл. 3, лица, вошедшие в классы A и B, получили в основном (79 %) низкие экспертные оценки их профессиональной успешности, в то время как большинство (81 %) операторов, составивших классы C, D и E, были отнесены экспертами к группам от средне- до высокоуспешных.

Таким образом, при анализе выраженности факторов экстраверсии и интеллекта в выделенных классах (A–E) обращает на себя внимание тот факт, что ведущее значение для профессиональной успешности операторов БЩУ имеют не столько абсолютные значения по этим показателям, сколько их соотношение. Особенно показательными в этом смысле являются классы B и C, значения по фактору интеллекта в которых практически равны. При этом различная средняя выраженность фактора экстраверсии у представителей этих классов существенным образом повлияла на вероятность их отнесения к группам профессиональной успешности. Интересен также тот факт, что представители класса E со значениями по фактору интеллекта на 10,8 Т-баллов более низкими, чем в классе B, входили в 89 % в группы операторов с уровнем профессиональной успешности от среднего до высокого. При этом 86 % представителей класса B были отнесены экспертами к группам операторов с успешностью ниже среднего уровня.

Интеллектуальные способности [4, 5] и уровень экстраверсии [6] являются психологическими свойствами, в большой степени связанными с наследственным фактором, то есть достаточно стабильными на протяжении трудовой жизни человека. Р. Кеттелу удалось даже экспериментальным путем выяснить вклад наследственного фактора в выраженность этих качеств у человека: для экстраверсии он составил около половины, а для интеллекта – 60–65 % [7]. Это можно расценивать как положительный факт, поскольку устойчивость профессионально значимых психологических и физиологических качеств и функций человека является одним из условий функциональной надёжности человека-оператора [8].

Для понимания результатов тестирования операторов с помощью методики прогрессивных матриц Равена полезно соотнести их с теоретическими моделями Ч. Спирмена и Р.Б. Кеттела. В двухфакторной модели интеллекта Спирмена они соответствуют выраженности фактора g (general – общий), как показателя, позволяющего предсказать разумность поведения в любой ситуации или успешность в различных сферах деятельности, в противовес факторам s, определяющим узкие способности, например, к пространственному мышлению или арифметическому счёту и, соответственно, к определенной профессии или роду занятий.

Таблица 3.

Доли операторов БЩУ с различной профессиональной успешностью в классах A–E, выделенных по факторам экстраверсии и интеллекта (n=61)

The proportions of control room operators with various professional success in classes A–E, obtained on the basis of extraversion and intelligence factors (n = 61)

Классы	Проф. успешность	С преобладанием экстраверсии		С преобладанием интеллекта		
		A	B	C	D	E
1		7	3	0	4	0
2		2	3	3	0	1
В сумме		15 (79 %)		8 (19 %)		
3		3	0	4	3	3
4		0	0	4	6	3
5		0	1	4	5	2
В сумме		4 (21 %)		34 (81 %)		

У разных авторов можно встретить другие обозначения фактора g: general intelligence (общий интеллект), general mental ability (GMA, общие умственные способности), general cognitive ability (общие когнитивные способности), IQ (коэффициент интеллекта) и др. Р.Б. Кеттел в развитие концепции фактора g предложил различать два его аспекта: флюидный и кристаллизованный виды интеллекта [9]. Принято считать, что тест Равена измеряет флюидный интеллект, который определяет способность к гибкому мышлению, решению нестандартных и новых задач, в то время как кристаллизованный интеллект отражает объем усвоенных человеком знаний и опыта и способность к их практическому применению. Оба вида интеллекта коррелируют между собой, так как флюидный интеллект является основой для развития кристаллизованного.

Положительное влияние уровня общего интеллекта на успешность деятельности в профессиях, связанных с абстрактным мышлением, было отмечено во многих исследованиях [10]. Выявлена также значимая положительная связь между когнитивными способностями и успешностью адаптации к деятельности в условиях перемен, связанной, например, с освоением нового программного обеспечения, работой в новой профессиональной среде или в чрезвычайных ситуациях. Показано, что эта связь даже более выражена, чем зависимости между личностными особенностями и способностью адаптироваться к переменам [11].

По-видимому, особенность мыслительных операций, используемых для успешного выполнения теста Равена и моделирующих процесс принятия логического решения в условиях дефицита времени, являлась одним из факторов, определившим дискриминирующую способность методики для прогнозирования профессиональной успешности операторов БЩУ.

Существование феномена экстра-интроверсии общепризнано, он вошел в ряд теоретических моделей личности [12]. К настоящему времени проведено множество исследований, посвященных анализу влияния этого личностного фактора на профессиональную успешность. Большое число этих работ было посвящено видам деятельности, связанным с предпринимательством, управлением, продажами, сферой услуг, то есть предполагающими высокую активность и широкий круг коммуникаций. В отличие от настоящего исследования, для перечисленных профессий повышение уровня экстраверсии было положительно связано с профессиональной успешностью. В других исследованиях было показано, что эта зависимость могла быть нелинейной [13–15], однако и в этих случаях в диапазоне от низких до средних значений экстраверсии её увеличение положительно сказывалось на результатах профессиональной деятельности. В этой связи следует отметить, что в данном исследовании средние значения по вторичному фактору экстраверсии теста 16-ФЛО для групп наиболее и наименее успешных операторов составили соответственно 3,36 и 5,15 стенов при медиане 5,5 стенов.

Очевидно, что различия влияния фактора экстраверсии на профессиональную успешность обусловлены содержанием самой деятельности, требованиями, которые

она предъявляет к исполнителю. Вероятным объяснением этого влияния может являться концепция Г. Айзенка, который считал, что интроверты характеризуются более низким порогом активации ретикулярной формации головного мозга, чем экстраверты. Как следствие, интроверты испытывают более высокую активацию в ответ на внешние раздражители, что, вероятно, позволяет им поддерживать состояние активного бодрствования в условиях монотонной деятельности и определяет развитие ориентировочных реакций на незначительные по силе стимулы. Следует отметить, что деятельность операторов БЩУ в основном протекает именно в таких условиях.

К психологическим особенностям интровертов, благоприятствующим успешному выполнению профессиональной деятельности на БЩУ, можно отнести способность контролировать свои эмоции, осторожность, наблюдательность, склонность к анализу. Эмпирически было показано также, что интроверты лучше справляются с задачами по решению проблем, чем экстраверты [16].

Заключение

Факторы экстраверсии и интеллекта связаны с качеством выполнения профессиональных обязанностей операторами БЩУ АЭС в штатных условиях работы. При этом успешность их профессиональной деятельности зависит не столько от количественных значений по этим факторам, сколько от их соотношения, а именно прогностически благоприятным является преобладание выраженности фактора интеллекта.

The Ratio of the Extraversion and Fluid Intelligence Levels as a Predictor of the Operators' Successful Professional Activity

A.A. Kosenkov

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Aleksandr Kosenkov: kossenkov@gmail.com

ABSTRACT

Results: To study the relationship between the ratio of the extraversion and fluid intelligence levels with the success of the professional activity of the nuclear power plants (NPP) operators.

Material and methods: This paper analyzes the results of psychodiagnostic examinations of operators of main control rooms of NPPs that functioned under normal conditions. All individuals were administered the J. Raven's "Progressive matrices", the Russian language adaptation of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) and the Sixteen Personality Factor Questionnaire (16PF, form A). Cross-peer review using the ranking method identified 5 groups of operators with different levels of professional success (from markedly reduced to high).

Results: Using factor analysis, the dimension of the data matrix obtained during the surveys was reduced. Correlation analysis showed that out of 9 identified factors, only 2 had a statistically significant correlation with the success of professional activity, namely, the factors of extraversion (negative relationship) and intelligence (positive relationship). Based on these two factors, an automatic classification of operators was carried out using cluster analysis, as a result of which 5 classes of operators were identified. It was shown that classes A and B with a predominance of the extraversion factor included mainly (79 %) operators with a level of professional success below average. On the contrary, classes C, D and E with a predominance of the intelligence factor consisted mainly (81 %) of operators with average and above average levels of professional success. It is noteworthy that the average value of intelligence factor in one of the classes consisting of operators, advantageously with lower professional success rate (class B) was the same or even 10 T-scores higher in comparison with the classes represented mainly by operators whose success rate was assessed from medium to high.

Conclusion: Factors of extraversion and intelligence are associated with the quality of performance of professional duties by the NPP control room operators under normal operating conditions. At the same time, the success of their professional activity depends not so much on the quantitative values for these factors, but on their ratio, namely: the predominance of the intelligence factor is prognostically favorable.

Key words: *nuclear power plant, operators, main control room, extraversion, intelligence, success of professional activity, psychological professional selection*

For citation: Kosenkov AA. The Ratio of the Extraversion and Fluid Intelligence Levels as a Predictor of the Operators' Successful Professional Activity. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(5):18-22.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-18-22

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Атрошенко Ю.К. Автоматизированные системы управления АЭС: учебное пособие / Под ред. Ю.К. Атрошенко, Е.В. Иванова. Томск: Изд-во Томского политехнического университета. 2014. 81 с.
2. Дуэль М.А., Канюк М.И. Автоматизация технологических процессов и ее влияние на эффективность энергопроизводства ТЭС и АЭС // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. 2011. Т.5/8, № 53. С. 15-22
3. Косенков А.А. Психологические факторы профессиональной успешности операторов блочных щитов управления атомных электростанций // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т. 10, № 4. С. 758-761. https://elibrary.ru/item.asp?id=23597895.
4. Cattell RB. Intelligence: Its structure, growth and action. New York. Elsevier. 1987.
5. Plomin R, von Stumm S. The new genetics of intelligence // Nature Reviews Genetics. 2018. Vol 19, No 3. P. 148-159. DOI:10.1038/nrg.2017.104
6. Eysenck HJ. Personality, genetics and behavior: Selected papers. New York. Praeger. 1982.
7. Фрейджер Р, Фейдимен Д. Личность: теории, эксперименты, упражнения. СПб.: Прайм-Еврознак, 2004. 608 с.
8. Бодров В.А. Психология профессиональной деятельности. Теоретические и прикладные проблемы. М.: Институт психологии РАН. 2006. 623 с.
9. Cattell RB, Horn JL. A check on the theory of fluid and crystallized intelligence with description of new subtest designs // Journal of Educational Measurement. 1978. Vol. 15, No 3. P. 139–164. https://doi.org/10.1111/j.1745-3984.1978.tb00065.x.
10. Tews MJ, Michel JW, Lyons BD. Beyond personality: the impact of GMA on performance for entry−level service employees" // Journal of Service Management. 2010. Vol. 21, No 3. P. 344-362. https://doi.org/10.1108/09564231011050797.
11. Stasielowicz L. How important is cognitive ability when adapting to changes? A meta-analysis of the performance adaptation literature // Personality and Individual Differences. 2020. Vol. 166, No 1. 110178. https://doi.org/10.1016/j.paid.2020.110178.

12. Мишкевич А.М. Экстраверсия в разных теориях личности //Пензенский психологический вестник. 2019. Т. 1, № 12. С. 52-69.
13. Blickle G, Meurs JA, Wihler A, Ewen C, Merkl R, Missfeld T, Extraversion and job performance: How context relevance and bandwidth specificity create a non-linear, positive, and asymptotic relationship // Journal of Vocational Behavior. 2015. No 87. P. 80-88, https://doi.org/10.1016/j.jvb.2014.12.009.
14. Grant AM, Schwartz B.Too much of a good thing: The challenge and opportunity of the inverted U. Perspectives on Psychological Science. 2011. No 6. P. 61-76.
15. Pierce JR, Aguinis H. The too-much-of-a-good-thing effect in management // Journal of Management. 2013. No 39. P. 313–338. https://doi.org/10.1177/0149206311410060.
16. Kumar D, Kapila A. Problem solving as a function of extraversion and masculinity // Personality and Individual Differences. 1987. Vol. 8, No 1. P. 129-132. https://doi.org/10.1016/0191-8869(87)90020-1.

REFERENCES

1. Atroshenko YK. Automated Control Systems for Nuclear Power Plants: Textbook. YK Atroshenko, EV Ivanova; Tomsk Polytechnic University. Tomsk: Publishing House of the Tomsk Polytechnic University, 2014. (In Russian).
2. Duel MA, Kanyuk MI. Automation of Technological Processes and its Impact on the Efficiency of Energy Production at TOPs and NPPs. Eastern European Journal of Advanced Technologies. 2011;5;8;53:15-22. (In Russian).
3. Kosenkov AA. Psychological Factors of Professional Success of Nuclear Power Plant Main Control Room Operators. Saratov journal of Medical Scientific Research. 2014;10;4:758-61. (In Russian).
4. Cattell RB. Intelligence: Its Structure, Growth and Action. New York: Elsevier Publ. 1987.
5. Plomin R, von Stumm S. The New Genetics of Intelligence. Nature Reviews Genetics. 2018;19;3:148-159. DOI:10.1038/nrg.2017.104.
6. Eysenck HJ. Personality, Genetics and Behavior: Selected Papers. New York: Praeger Publ. 1982.
7. Frager RD, Fadiman J. Personality: Theories, Experiments, Exercises. St. Petersburg: Prime-Evroznak Publ., 2004. Pp. 608. (In Russian).
8. Bodrov VA. Psychology of Professional Activity. Theoretical and Applied Problems. Moscow: The Institute of Psychology RAN Publ., 2006. Pp. 623. (In Russian).
9. Cattell RB, Horn JL. A check on the Theory of Fluid and Crystallized Intelligence with Description of New Subtest Designs. Journal of Educational Measurement. 1978;15;3:139–164. https://doi.org/10.1111/j.1745-3984.1978.tb00065.x.
10. Tews MJ, Michel JW, Lyons BD. Beyond Personality: The Impact of Gma on Performance for Entry−Level Service Employees", Journal of Service Management. 2010;21;3:344-362. https://doi.org/10.1108/09564231011050797.
11. Stasielowicz L. How Important is Cognitive Ability When Adapting to Changes? A Meta-Analysis of the Performance Adaptation Literature. Personality and Individual Differences, 2020; 166;1, 110178. https://doi.org/10.1016/j.paid.2020.110178.
12. Mishkevich AM. Extraversion in Various Personality Theories. Penza Psychological Bulletin. 2019;1;12:52-69. (In Russian).
13. Blickle G, Meurs JA, Wihler A, Ewen C, Merkl R, Missfeld T, Extraversion and Job Performance: How Context Relevance and Bandwidth Specificity Create A Non-Linear, Positive, and Asymptotic Relationship, Journal of Vocational Behavior. 2015;87:80-88, https://doi.org/10.1016/j.jvb.2014.12.009.
14. Grant AM, Schwartz B. Too Much of a Good Thing: The challenge and Opportunity of the Inverted U. Perspectives on Psychological Science. 2011;6:61-76.
15. Pierce JR, Aguinis H. The Too-Much-of-a-Good-Thing Effect in Management. Journal of Management, 2013;39:313–338. https://doi.org/10.1177/0149206311410060
16. Kumar D, Kapila A. Problem Solving as a Function of Extraversion and Masculinity. Personality and Individual Differences. 1987;8;1:129-132. https://doi.org/10.1016/0191-8869(87)90020-1.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена одним автором .
Поступила: 23.12.2020. Принята к публикации: 20.01.2021.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared by one author
Article received: 23.12.2020. Accepted for publication: 20.01.2021.

Ильин Л.А.[1], Самойлов А.С.[1], Цовьянов А.Г.[1], Шинкарев С.М.[1], Шандала Н.К.[1], Ганцовский П.П.[1], Карев А.Е.[1], Кухта Б.А.[1], Симаков А.В.[1], Клочков В.Н.[1], Коренков И.П.[1], Лягинская А.М.[1], Паринов О.В.[1], Соломатин В.М.[2], Изместьев К.М.[3]

РАДИАЦИОННО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА СМЕШАННОГО НИТРИДНОГО УРАН-ПЛУТОНИЕВОГО ТОПЛИВА НА АО «СХК».

Часть 1: Методы и результаты

[1]Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
[2] АО «Прорыв», Москва
[3] АО «СХК», Северск
Контактное лицо: Александр Георгиевич Цовьянов: fmbc-fmba@bk.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Представить методы и результаты исследований факторов радиационного воздействия на персонал, участвующий в изготовлении смешанного нитридного уран-плутониевого (СНУП) топлива на комплексных экспериментальных установках КЭУ-1 и КЭУ-2 АО «СХК».

Материал и методы: На основе изучения динамики мощности амбиентного эквивалента дозы (МАЭД) фотонного и нейтронного излучений на рабочих местах КЭУ-1 и КЭУ-2, инструментального индивидуального дозиметрического контроля эквивалентных доз облучения персонала выявлены закономерности формирования доз внешнего облучения. Для оценки ингаляционного поступления и возможных доз внутреннего облучения проведены исследования физико-химических свойств радиоактивных аэрозолей.

Результаты: Установлено, что основными источниками проникающих излучений в помещениях КЭУ-1 являются боксы, где происходит прессование таблеток, дробление шашек и бракованных таблеток, а также временное хранение продукции. Наибольшие значения МАЭД зарегистрированы в тех боксах, в которых излучение сформировано загрязнением, обусловленным прошлой эксплуатацией, и не связано с фабрикацией СНУП топлива. Выявлен существенный вклад нейтронного излучения в формирование индивидуальных доз персонала, который на отдельных рабочих местах КЭУ-1 превышал вклад гамма-излучения. На КЭУ-2 мощным источником внешнего излучения являлась проходящая над помещениями нефункционирующая труба вытяжной вентиляции. Оценка вклада гамма-излучения со стороны вытяжной трубы во внешнее облучение персонала достигала 85% на отдельных рабочих местах. Исследования физико-химических свойств радиоактивных аэрозолей показали высокую реакционную способность СНУП соединений, приводящую к мгновенному окислению торакальной фракции аэрозолей СНУП топлива при контакте с воздушной средой. Сложный морфологический и дисперсный состав аэрозольных частиц в совокупности со сложным химическим составом, обусловленным процессами старения аэрозолей, может привести к кардинальному отличию процессов биокинетики СНУП аэрозолей, процесса дозообразования и, следовательно, степени радиологической опасности по сравнению с принятыми в моделях МКРЗ для U и Pu.

Результаты проведенных радиационно-гигиенических исследований носят предварительный характер, поскольку объектом исследований являлась экспериментальная установка, на которой проводилась отработка новой технологии производства СНУП топлива. Апробированные на этих экспериментальных установках инструментально-методические подходы по оценке факторов радиационного воздействия на персонал в дальнейшем будут использованы для проведения аналогичных исследований при опытно-промышленной эксплуатации новых модулей фабрикации-рефабрикации СНУП топлива.

Ключевые слова: *смешанное нитридное уран-плутониевое топливо, радиационная безопасность, комплексная экспериментальная установка, гамма и нейтронное облучение, радиоактивные аэрозоли*

Для цитирования: Ильин Л.А., Самойлов А.С., Цовьянов А.Г., Шинкарев С.М., Шандала Н.К., Ганцовский П.П., Карев А.Е., Кухта Б.А., Симаков А.В., Клочков В.Н., Коренков И.П., Лягинская А.М., Паринов О.В., Соломатин В.М., Изместьев К.М. Радиационно-гигиенические исследования экспериментального производства смешанного нитридного уран-плутониевого топлива на АО «СХК». Часть 1: Методы и результаты // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.23–32.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-4-23-32

Введение

Энергопотребление в мире, несмотря на отдельные потрясения мировой экономики, демонстрирует дальнейший рост. Вместе с тем, накопленный опыт по производству электроэнергии на атомных станциях привел к необходимости существенного пересмотра применяемых ядерных технологий в направлении их большей безопасности и повышения конкурентоспособности по сравнению с другими способами производства энергии [1].

Обеспечение большей безопасности ядерной энергетики подразумевает разработку реакторов естественной безопасности, обладающих не только большей устойчивостью к различных внешним и внутренним факторам воздействия, но и принципиально исключающих такие радиационные аварии, которые требуют эвакуации населения, как это происходило, например, в результате аварий на ЧАЭС и АЭС «Фукусима-1». В качестве основного направления создания реакторов естественной безопасности выбрана разработка и совершенствование реакторных установок на быстрых нейтронах.

Основу современной мировой ядерной энергетики составляют тепловые реакторы с урановым топливом в режиме открытого ядерного топливного цикла (ЯТЦ). В качестве исходного сырья для топлива тепловых реакторов используется природный уран, содержащий 0,7% делящегося изотопа урана (^{235}U). Ядерное топливо изготавливается из обогащенного урана, содержащего до (4–5) % ^{235}U. В открытом ЯТЦ отходами ядерной энергетики является отработанное ядерное топливо (ОЯТ) и отвалы обогатительного производства – обедненный уран. В открытом ЯТЦ не предусматривается переработка ОЯТ с целью извлечения ядерных материалов и повторного их использования в качестве ядерного топлива. Важной мерой повышения конкурентоспособности ядерной энергетики является переход к замкнутому ЯТЦ, при котором ОЯТ, выгруженное из реактора, перерабатывается для извлечения урана и плутония для повторного изготовления ядерного топлива. Преимущества закрытого ЯТЦ перед открытым ЯТЦ заключаются в радикальной минимизации радиоактивных отходов (РАО). Так, переработка ОЯТ и возврат накопленного плутония и невыгоревшего урана в топливный цикл в закрытом ЯТЦ позволяют до 100 раз сократить потребность в природном уране и примерно в 10 раз – массу тяжелых ядер в высокоактивных РАО [1].

В России были выполнены исследования, направленные на разработку стратегии развития атомной энергетики страны [2], приведшие к принятию в 2010 г. федеральной целевой программы «Ядерные энерготехнологии нового поколения на период 2010 – 2015 годов и на перспективу до 2020 года». Для реализации основных положений этой программы в 2012 г. инициировано проектное направление «Прорыв», в рамках которого развернуты масштабные работы по созданию новой технологической платформы ядерной энергетики в России [3]. Всесторонний анализ показал, что оптимальным вариантом стратегии развития ядерной энергетики на современном этапе является переход в обозримом будущем к двухкомпонентной структуре ядерной энергетики, подразумевающей продолжение использования тепловых реакторов и наращивание применения быстрых реакторов с замыканием ЯТЦ [4].

Проведенные расчетные и экспериментальные исследования привели к важному выводу, что для обеспечения естественной безопасности реакторов на быстрых нейтронах наиболее перспективно использование так называемого плотного ядерного топлива, к которому относят нитридное, карбидное, металлическое и другие виды топлива, превосходящие традиционное оксидное топливо по физической плотности. Кроме того, использование плотного топлива позволяет достичь значений коэффициента воспроизводства топлива в активной зоне реактора (КВА ≥ 1,0). Реакторы с такими значениями КВА обладают свойством внутренней безопасности. В то время как реакторы с оксидным топливом имеют КВА < 1,0 и не обладают этим свойством.

На площадях АО «СХК» возводится уникальный опытно-демонстрационный энергокомплекс (ОДЭК), включающий модуль фабрикации и пусковой комплекс рефабрикации (МФР) плотного смешанного нитридного уран-плутониевого (СНУП) топлива, опытно-демонстрационный энергоблок с реакторной установкой БРЕСТ-ОД-300, модуль переработки (МП) отработанного ядерного топлива реакторов на быстрых нейтронах. Этот комплекс впервые в мире должен продемонстрировать устойчивое функционирование полного комплекса объектов, обеспечивающих замыкание ядерного топливного цикла.

До создания и введения в опытно-промышленную эксплуатацию МФР с перспективой освоения производства и выхода в дальнейшем на проектную мощность проводятся научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы на комплексных экспериментальных установках по развитию и отработке новых технологий изготовления СНУП топлива. Эти исследовательские работы ведутся на двух комплексных экспериментальных установках: (1) на КЭУ-1 отрабатывается экспериментальная технология изготовления СНУП топлива и (2) на КЭУ-2 осваивается промышленная технология изготовления СНУП топлива.

Необходимо отметить, что длительный этап освоения технологий производства, использования и переработки оксидного топлива сопровождался детальным изучением условий труда и обеспечением радиационной безопасности персонала как в период отработки новых для того периода технологий, так и в последующее время при промышленном изготовлении оксидного уран-плутониевого топлива. Естественно, что и на нынешнем этапе освоения новых технологий изготовления СНУП топлива требуется обеспечить радиационную безопасность персонала на основе проведения радиационно-гигиенического изучения факторов радиационного воздействия на работников.

В 2018–2019 гг. сотрудники ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России приступили к научно-исследовательской работе по изучению факторов радиационного воздействия и обоснованию санитарно-гигиенических требований для обеспечения радиационной безопасности персонала, участвующего в изготовлении СНУП топлива на экспериментальных установках КЭУ-1 и КЭУ-2 АО «СХК». На рабочих местах КЭУ-1 и КЭУ-2 выполнены производственные исследования, включающие изучение физико-химических свойств аэрозолей в производстве СНУП топлива из свежего, не регенерированного сырья, измерение полей фотонного и нейтронного излучений, индивидуальных эквивалентных доз внешнего облучения персонала, ингаляционного поступления радиоактивных аэрозолей работникам и биофизические исследования персонала. Следует отметить, что КЭУ-1 собрана практически из типовых боксов с минимальными изменениями их конфигураций, в то время как КЭУ-2 собрана из специально спроектированных боксов, полностью соответствующих будущей промышленной установке. Работа на КЭУ-1 и КЭУ-2 осуществлялась единым коллективом персонала. Экспериментальные участки КЭУ-1 и КЭУ-2 размещены в смежных помещениях на площадях демонтированных производственных участков.

Цель данной статьи – представить методы и результаты исследований факторов радиационного воздействия на персонал, участвующий в изготовлении СНУП топлива на экспериментальных установках КЭУ-1 и КЭУ-2 АО «СХК».

Необходимо подчеркнуть, что предшествующий многолетний опыт, накопленный многими коллективами исследователей, убедительно свидетельствует о неправомерности механического переноса результатов оценки факторов радиационного воздействия на персонал, полученных на экспериментальных установках, например, по изготовлению СНУП топлива, на их промышленное производство. Это же касается и оценок доз внешнего и внутреннего облучения задействованного персонала. В то же время, апробированные в данных радиационно-гигиенических исследованиях на экспериментальных комплексных установках инструментально-методические подходы по оценке факторов радиационного воздействия на персонал, в дальнейшем будут использованы для проведения аналогичных исследований при опытно-промышленной эксплуатации новых модулей фабрикации-рефабрикации СНУП топлива и реалистичной оценки параметров радиационного воздействия в новых условиях.

Анализ характеристик ионизирующего излучения СНУП топлива

Нейтронное излучение

Нейтронное излучение на экспериментальном участке производства СНУП топлива формируется в основном за счет (α,n) - реакции на легких ядрах (O, C, N) и реакции спонтанного деления радиоактивных изотопов урана и трансурановых элементов. Основной вклад в выход нейтронов спонтанного деления из топлива вносят изотопы плутония (^{238}Pu, ^{240}Pu и ^{242}Pu) [5]. Суммарная массовая доля данных изотопов в топливном плутонии варьирует от одной пятой до одной трети [6]. За счет этого выход нейтронов спонтанного деления при производстве топлива, содержащего плутоний, на 3–4 порядка выше, чем у уранового топлива.

Сырьем для изготовления СНУП топлива являются порошки оксидов урана и плутония. В этих порошках реакция (α,n) происходит, в основном, на изотопах ^{17}O и ^{18}O, входящих в состав природного кислорода (0,037% и 0,204% соответственно). Порог этой реакции составляет около 1 МэВ, что значительно ниже энергии альфа-частиц излу-

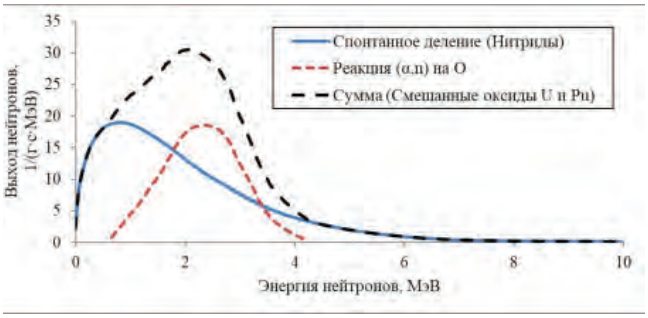


Рис.1. Компоненты энергетического распределения нейтронов, излучающихся различными композициями топлива.
Fig.1. Components of the energy distribution of neutrons emitted by various fuel compositions.

чаемых компонентами топлива, поэтому реакция идет достаточно активно. Согласно представленным оценкам[1], выход нейтронов на 1 г смеси оксидов урана и оксидов плутония по реакции (α,n) составляет 34 н/с и 55 н/с при спонтанном делении. Энергетическое распределение выхода нейтронов уран-плутониевого оксида, являющееся сумой спектра нейтронов, сформированного реакцией (α,n) на кислороде [7], и спектра спонтанного деления [8], приведено на рисунке 1 (черный пунктир). Средняя энергия данного спектра составляет 2,1 МэВ, при этом практически отсутствуют нейтроны с энергией больше 8 МэВ.

После карботермического синтеза, в результате которого образуются нитридные соединения U и Pu, выход нейтронов по реакции (α,n) становится несущественным, поскольку в образовавшейся смеси практически отсутствуют изотопы кислорода и углерода (их примесное содержание оценивается диапазоном от 0,01% до 0,15% по массе) [9], а порог данной реакции на изотопах ^{14}N и ^{15}N (содержание в естественной смеси 99,636% и 0,364%,соответственно) составляет уже более 6 и 8 МэВ [10], что выше максимальной энергии альфа-частиц у компонентов свежего топлива (^{238}Pu – 5,5 МэВ). Таким образом, спектр нейтронов готового СНУП топлива характеризуется спектром спонтанного деления (синяя линия на рис. 1), а выход нейтронов значительно выше, чем у оксидного уранового топлива.

На рабочих местах энергетический спектр нейтронов будет существенно отличен от исходного вследствие замедления, рассеяния и отражения нейтронов. В результате произойдет увеличение вклада тепловых и промежуточных нейтронов в зависимости от конфигурации рабочего места. Для измерения мощности амбиентного эквивалента дозы (МАЭД) нейтронного излучения был использован всеволновой дозиметр радиометр МКС-АТ1117М с блоком детектирования БДКН-03. На рабочих местах с максимальными значениями МАЭД нейтронного излучения были проведены исследования спектра с помощью многошарового спектрометра нейтронного излучения ДСН-01.

Фотонное излучение

Изотопы плутония (^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{240}Pu и ^{242}Pu) распадаются с испусканием альфа-частиц. В результате α-распада изотопов плутония с некоторой вероятностью (~25%) возбуждается ряд низкоэнергетических состояний изотопов урана, с энергией меньшей энергии связи К-электронов. Изменение этих состояний происходит посредством внутренней конверсии γ-квантов[2] с испусканием электронов и впоследствии характеристического рентгеновского излучения с энергией, 13 – 23 кэВ [12]. Расчеты показали, что более 90% фотонов, образующихся при радиоактивном распаде элементов СНУП топлива, имеют энергию менее 25 кэВ.

Очевидно, что эффекты самопоглощения излучения и экранирования защитными конструкциями будут снижать вклад низкоэнергетического излучения, однако, на операциях с порошками, таблетками и шашками, требующими применения ручного труда, могут формироваться высокие значения эквивалентной дозы на кожу рук и хрусталик глаза.

Кроме того, изотоп ^{241}Pu, входящий в состав энергетического плутония, является бета излучателем, при его распаде образуется и со временем накапливается ^{241}Am, который является мягким гамма-излучателем с основной энергией 59,5 кэВ (35,9 % выход на распад).

Незначительный вклад в гамма-излучение свежего топлива также будет вносить гамма-излучение, сопутствующее спонтанному делению компонентов топлива, захватному гамма-излучению (n,γ), тормозному фотонному излучению от β-активных ядер, гамма-излучение в результате реакции $^{14}N(\alpha,p)^{17}O$ и гамма-излучение, сопутствующее альфа-распаду изотопов плутония.

Ввиду вышесказанного при обследовании радиационной обстановки на рабочих местах необходимо уделять пристальное внимание облучению кожи рук и хрусталик глаза. Нижняя граница диапазона измерения дозиметра направленного эквивалента дозы H(0,07) или индивидуального эквивалента дозы Hp(0,07), выбранного для контроля за облучением кожи рук, должна захватывать L_x-излучение плутония 13 – 23 кэВ. Поэтому в данной работе использовался блок детектирования БДКР-01 дозиметра-радиометра МКС-АТ1117М, нижняя граница диапазона энергий измеряемого излучения которого составляет 5 кэВ, и индивидуальные дозиметры кожи рук МКД тип Б, нижняя граница диапазона энергий измеряемого излучения которых составляет 7 кэВ.

Поскольку работы со СНУП топливом могут проводиться только в герметичных боксах с инертной (азотной) атмосферой, воздействие неэкранированного излучения топлива на кожу лица и хрусталик глаза исключается. Степень эффективности экранирования излучения в мягкой части спектра оценивалась с помощью сравнения показаний приборов, позволяющих измерять значение направленного эквивалента дозы и амбиентного эквивалента дозы в диапазоне, по крайней мере, до 120 кэВ. Как правило, защитные стекла герметичных боксов практически полностью поглощают низкоэнергетическое фотонное излучение.

Закономерности формирования дозы внешнего облучения

При изучении закономерностей формирования дозы внешнего облучения персонала проводился регулярный мониторинг динамики мощности амбиентного эквивалента дозы фотонного и нейтронного излучений на рабочих местах. Измерения мощности дозы нейтронного излучения проводились на уровне груди работника, а мощности дозы фотонного излучения на уровне груди, нижней части живота, ступней и головы. В рамках проводимых исследований был организован временный индивидуальный контроль эквивалентных доз облучения

[1]Проектная документация. Строительство модуля фабрикации и пускового комплекса рефабрикации плотного смешанного уранплутониевого топлива для реакторов на быстрых нейтронах, открытое акционерное общество «Сибирский химический комбинат», закрытое административно-территориальное образование «Северск», Томская область. Раздел 5 Сведения об инженерном оборудовании, о сетях инженерно-технического обеспечения, перечень инженерно-технических мероприятий, содержание технологических решений. Подраздел Технологические решения. Радиационная безопасность. 0306-ИОС7.3 Том 5.7.3 инв. № 13-05573. 2014.

[2] Явление, наблюдаемое при переходе возбуждённого атомного ядра в состояние с меньшей энергией, когда высвобождаемая энергия не излучается в виде γ-кванта, а передаётся непосредственно одному из электронов того же атома. При этом вместо γ-кванта испускается конверсионный электрон [11].

кожи лица, рук и хрусталика глаза с выдачей работающему на КЭУ-1 и КЭУ-2 персоналу дополнительных дозиметров.

Вследствие неравномерной загруженности установок в течение года, проводимые исследования были ограничены по времени, и полученные в течение отдельных месяцев результаты распространялись на весь календарный год.

Измерение значений МАЭД гамма- и нейтронного излучений в помещениях КЭУ-1 показали, что основными источниками проникающих излучений являются боксы, где происходит прессование таблеток, дробление шашек и бракованных таблеток, а также временное хранение продукции.

В отличие от КЭУ-1, анализ пространственного распределения МАЭД на КЭУ-2 показал, что максимальные значения МАЭД находятся не у боксов, где проводились работы по фабрикации СНУП топлива, а на значительном удалении от них. Оказалось, что мощным источником внешнего излучения являлась нефункционирующая труба вытяжной вентиляции, проходящая над КЭУ-2. Оценка вклада гамма-излучения со стороны вытяжной трубы во внешнее облучение персонала, выполненная с помощью коллиматора, составила до 85% на отдельных рабочих местах.

Как видно на гистограмме распределения наблюдаемых значений отношения МАЭД нейтронного излучения к МАЭД гамма-излучения (рис. 2), при работах со СНУП топливом на КЭУ-1 вклад нейтронного излучения в формирование индивидуальных доз существенен и на некоторых рабочих местах может превышать вклад гамма-излучения. Для сравнения на гистограмме приведены также данные, полученные на аналогичных рабочих местах, но на предприятии, производящем оксидное урановое топливо.

Для исследования возможности превышения основного предела эквивалентной дозы облучения кистей рук (500 мЗв) при не превышении основного предела эффективной дозы (20 мЗв) были проведены измерения МАЭД гамма-излучения на уровне груди и в перчаточном проеме. Для получения стабильного воспроизводимого результата, измерения в перчаточном проеме проводились в плоскости закрепления перчатки по центру отверстия, без погружения датчика вглубь бокса. Как видно из результатов измерений, представленных на рис. 3, большое количество точек находятся выше линии, соответствующей значению отношения 25. Для этих точек потенциально существует возможность превышения основного предела эквивалентной дозы облучения кистей рук (500 мЗв) при не превышении основного предела эффективной дозы (20 мЗв), контролируемого по показаниям индивидуального дозиметра, располагающегося на груди.

Анализ измерений МАЭД гамма-излучения в перчаточных проемах на КЭУ-1 показал, что наибольшие значения зарегистрированы в тех боксах, в которых излучение сформировано загрязнением, обусловленным прошлой эксплуатацией, и не связано с фабрикацией СНУП топлива. Так, например, в боксе № 10, который является промежуточным, зафиксированы максимальные значения МАЭД гамма-излучения в перчаточном проеме (на рис. 3 отмечены символом ▲). Минимальные значения отношения, сформированные у бокса прессования (символ ♦) обусловлены меньшей толщиной конструкционных элементов бокса прессования по сравнению со всей остальной цепочкой КЭУ-1.

Из диаграмм распределения значений отношения МАЭД гамма-излучения на уровне гонад и груди (рис. 4) видно, что для большого количества рабочих мест, МАЭД

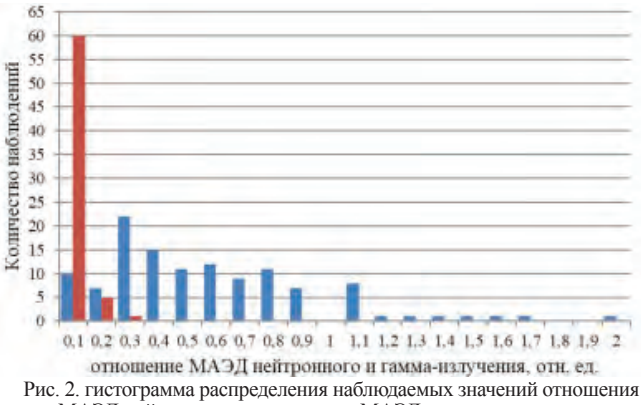


Рис. 2. гистограмма распределения наблюдаемых значений отношения МАЭД нейтронного излучения к МАЭД гамма-излучения на различных рабочих местах.
Обозначения : синий цвет – экспериментальный стенд производства таблеток СНУП топлива; красный цвет – производство таблеток оксидного уранового топлива.
Fig. 2. Histogram of the distribution of the observed values of the ratio of neutron radiation DER to gamma radiation DER at various workplaces. Designations: blue color – experimental stand for the production of MNUP fuel pellets; red – production of uranium oxide fuel pellets

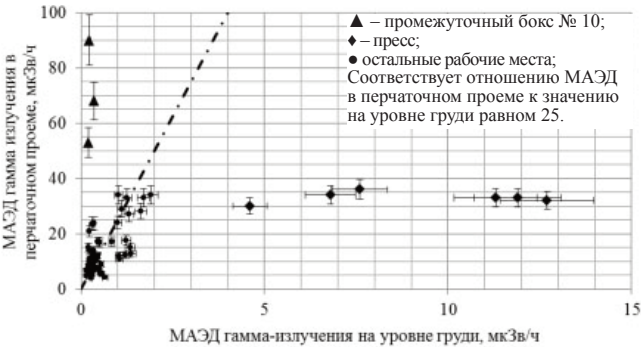


Рис. 3. МАЭД гамма-излучения в перчаточном проеме и на уровне груди на КЭУ-1
Fig. 3. AEDR of gamma radiation in the glove opening and at chest level at KEU-1

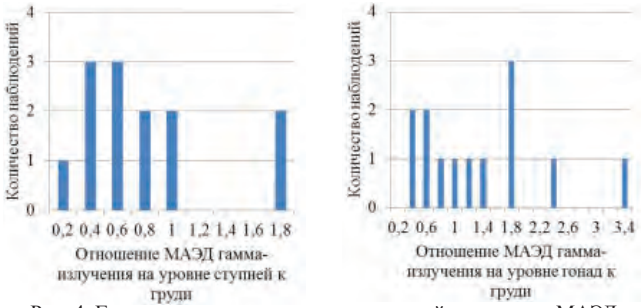


Рис. 4. Гистограммы распределения значений отношения МАЭД гамма-излучения на уровне ступней и гонад к значению на уровне груди.
Fig. 4. Histograms of the distribution of the gamma radiation DER ratios at the level of the feet and gonads to the value at the chest level.

на уровне таза значительно (до 3,4 раза) превышает МАЭД в точке расположения индивидуального дозиметра. Это объясняется тем, что нижняя поверхность боксов, где располагается радиоактивный материал, находится на уровне таза. Данное обстоятельство может приводить к не фиксируемым превышениям основного предела годовой эффективной дозы при проведении ИДК по показаниям одного дозиметра, размещенного на груди. При реализации данной технологической цепочки в будущем рекомендуется предусматривать установку дополнительной защиты от гамма-излучения на лицевой стороне боксов от дна бокса до смотрового стекла. Облучение ступней ног незначительное и не требует введения радиационного контроля.

Исследования физико-химических свойств радиоактивных аэрозолей

Для исследования дисперсного состава радиоактивных аэрозолей использовали импакторы АИП-2 (номер в Госреестре СИ № 28021-04)[2], ФРТЧ[3], ИРАМ, разработанные ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, а также электрический импактор низкого давления HR-ELPI+, каскадный импактор Андерсена [13], пятикаскадный индивидуальный импактор SKC Sioutas.

В качестве побудителей расхода применялись переносные воздуходувки либо штатная вакуумная система предприятия. Отбор проб проводился на высоте человеческого роста (~ 1,6 м – 2,0 м) в точках, согласованных со службой радиационной безопасности предприятия.

Суммарную активность альфа-излучающих радионуклидов на подложках импакторов измеряли на альфа-радиометрах УМФ-2000, РКС-01А «Абелия». Активность ^{239}Pu, ^{241}Am измеряли на альфа-спектрометрах Alpha-Duo (ORTEC) и Мультирад-АС (НТЦ «Амплитуда») после предварительного радиохимического выделения радионуклидов по методикам[4,5]. Активность ^{241}Am в отдельных пробах измеряли на полупроводниковом гамма-спектрометре, состоящем из широкополосного детектора Canberra BE3830 и анализатора InSpector-2000.

Расчет медианного по активности аэродинамического диаметра (АМАД) и стандартного геометрического отклонения проводили в соответствии с методиками[7,8].

Оценку типа соединения при ингаляции проводили методом диализа в имитаторе легочной жидкости (ИЛЖ). Данный метод заключается в периодическом измерении доли исследуемого вещества, перешедшего в ИЛЖ через мембрану. В качестве ИЛЖ использовали раствор Рингера. В ходе анализа проба с исследуемым аэрозолем (круг диаметром ~ 20 мм, вырезанный из фильтра АФА-РСП-20) помещалась в ячейку, образованную двумя тефлоновыми кольцами и двумя мембранами Владипор марки МФАС-МА-2 с диаметром пор 0,25 мкм. Данная ячейка помещалась в ИЛЖ объемом 100 мл. Для имитации температуры человеческого тела (37 °С) стаканы с диализными ячейками устанавливали в климатической камере Binder KBF 115. Динамику перехода радионуклидов из аэрозольных фильтров в раствор изучали в течение ~180 сут, с заданной периодичностью заменяя ИЛЖ (3 ч, 1 сут, 2, 7, 15, 30, 60, 95, 140, 177 сут). Суммарную активность альфа-излучающих радионуклидов, содержащихся в диализате, измеряли на жидко-сцинтилляционном спектрометре Quantulus 1220. По результатам измерений рассчитывали суммарную долю активности изотопов плутония, перешедших в ИЛЖ в зависимости от времени, прошедшего с начала эксперимента. Критерии отнесения исследуемого вещества к одному из типов при ингаляции приведены в табл. 1 [14].

Отдельные фрагменты фильтров передавались соисполнителю НП «Лаборатория анализа микрочастиц» для исследования морфологических и структурных характеристик аэрозольных частиц с помощью растрового электронного микроскопа Lyra 3 (Tescan, Чехия) (Госреестр № 53938-13), оснащенного рентгеновским микроанализатором X-max 80. Для некоторых проб при поиске микрочастиц применяли масс-спектрометр вторичных ионов Cameca IMS-1280[6] .

Таблица 1

Критерии отнесения вещества к одному из типов соединения при ингаляции [21]
Criteria for assigning a substance to one of the types of compounds for inhalation [21]

Тип химического соединения при ингаляции	Количество радионуклида, перешедшее в раствор (с учетом распада), %	
	На 30 сут после начала эксперимента	На 180 сут после начала эксперимента
Б	> 83	–
П	< 83	> 12
М	–	< 12

Непосредственно на КЭУ проводились исследования другим соисполнителем – Северским технологическим институтом – филиалом МИФИ с целью определения реакционных свойств аэрозолей в процессе выхода в воздушную среду рабочей зоны и дальнейшего старения, а также определения конечных химически стабильных продуктов окисления.

Порошки для исследований отбирали на участке по производству СНУП топлива. Исследования изменений фазового и структурного состава различных образцов СНУП топлива в процессе их хранения проводили с помощью рентгеновского дифрактометра Shimadzu XRD-7000. Исследования морфологии частиц порошков и элементного состава азота и кислорода в зависимости от времени проводили с помощью РЭМ Quanta Inspect S с энергодисперсионным детектором EDAX в соответствии с разработанной методикой исследований[7] через 0, 2, 6, 24, 48 и 96 ч. Анализы по определению массовой доли азота и кислорода проводили на анализаторе LECO; измерение содержания урана и плутония – на масс-спектрометре TRITON+.

Динамика растворимости альфа-излучающих радионуклидов в ИЛЖ для проб аэрозолей, отобранных на участке производства СНУП топлива, представлена на рис. 5. Характеристики растворения проб, полученные в

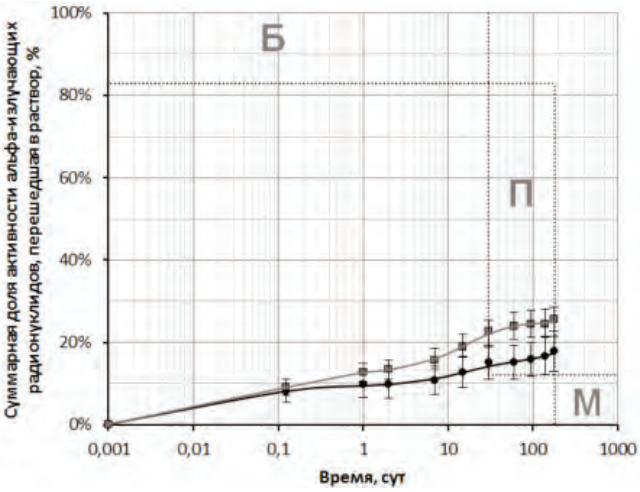


Рис. 5. Кинетика диализа проб аэрозолей в ИЛЖ на участке производства СНУП топлива (КЭУ-1).
Fig. 5. Kinetics of dialysis of aerosol samples in ILZh at the site for the production of MNUP fuel (KEU-1).

[3] Патент RU 2239815 C1 «Каскадный импактор» от 10.11.2004. Авторы: Цовьянов А.Г., Бадьин В.И., Молоканов А.А., Припачкин Д.А., Фертман Д.Е., Ризин А.И. и др.
[4] Патент RU 2509375 «Импактор-фантом респираторного тракта человека» от 10.03.2014. Авторы: Цовьянов А.Г., Кухта Б.А., Карев А.Е.
[5] Методика выполнения измерений удельной активности изотопов плутония (239+240, 238) в пробах почв, грунтов, донных отложений альфа-спектрометрическим методом с радиохимической подготовкой (Инструкция НСАМ №406-ЯФ, Свидетельство №49090.3Н619).
[6] Методика выполнения измерений удельной активности америция-241 в пробах почв, грунтов, донных отложений альфа-спектрометрическим методом с радиохимической подготовкой (Инструкция НСАМ №463-ЯФ утверждено 24.10.1998 г. «ВИМС», Свидетельство №49090.3Н620).
[7] ФР.1.31.2016.23130 Определение характеристик распределения радиоактивного аэрозоля по размерам с помощью импактора-фантома респираторного тракта человека.
[8] МУК 2.6.1.08 - 2004 Определение характеристик распределения радиоактивного аэрозоля по размерам.

Таблица 2

Характеристики растворения проб радиоактивных аэрозолей на участке производства СНУП топлива (КЭУ-1)
Dissolution characteristics of radioactive aerosols samples at the site for the production of MNUP fuel (KEU-1)

Зона	Доля фракций по растворимости %			Коэффициенты скорости диализа, $сут^{-1}$		
	Б	П	М	k_1	k_2	k_3
Ремонтная	9	5	86	17,82	0,067	$1{,}99\cdot10^{-4}$
Операторская	12	12	76	11,12	0,058	$7{,}43\cdot10^{-5}$

результате аппроксимации экспериментальных точек методом координатного спуска, приведены в табл. 2.

Для обработки результатов измерений использовали следующее аппроксимирующее уравнение:

$$Q = 1 - A_1/A_0 = 1 - (a_1e^{-k_1t} + a_2e^{-k_2t} + a_3e^{-k_3t}) \quad (1)$$

где Q – доля активности фильтра, перешедшая в раствор в момент времени t;

A_0 – исходная активность фильтра;

A_t – активность фильтра в момент времени t;

a_1, a_2, a_3 – коэффициенты, определяющие долевой состав фракций с разной скоростью перехода в раствор (Б, П, М);

k_1, k_2, k_3 – коэффициенты, определяющие скорость диализа вещества, $сут^{-1}$.

Во всех пробах (см. табл. 2) преобладают медленнорастворимые соединения, их вклад находится в диапазоне (76 – 86) %. Наличие быстрорастворимых соединений (9 – 12)% может быть обусловлено особенностями морфологии и дисперсного состава частиц.

В операторской зоне КЭУ-1 основной вклад в ОА вносит грубодисперсная фракция радиоактивных аэрозолей, вероятно, обусловленная операциями прессования и дробления. Значение АМАД (∑α) варьируется от 22 мкм до 33 мкм. Наименьшие значения АМАД (0,4 – 2,5 мкм для ^{239}Pu) обнаружены в ремзоне у бокса синтеза, спекания. На рис. 6 представлено распределение активности ^{239}Pu по АД в ремзоне у бокса синтеза, спекания в период 29.09 – 5.10.18. Данное распределение носит бимодальный характер. Значение АМАД субмикронной фракции – 400 нм с вкладом в ОА 37 %. Значение АМАД грубодисперсной фракции составило более 9 мкм.

Для проб, отобранных в период наработки СНУП топлива 15-17.10.18, характерна выраженная бимодальность. В указанный период велся одновременный отбор проб на 5 импакторов в операторской зоне, два из которых характеризовали источник аэрозолей у пресса. Для данных проб характерен значительный вклад в ОА грубодисперсной фракции (75 – 87)% с АМАД 18 – 38 мкм, вклад в ОА второй фракции с АМАД ~ 1 мкм составил (13 – 25)%. В точках, удаленных от источника, доля фракции с АМАД 1 – 3,2 мкм составила (48 – 62) %, вклад грубодисперсной фракции с АМАД более 17 мкм: (38 – 52) %.

В период профилактических и ремонтных работ значение АМАД в пробах, отобранных на прессе КЭУ-1 в разные дни, составило 16 мкм. Также в этом месте было получено бимодальное распределение с АМАД 1 мкм и 23 мкм и вкладом в ОА 50% каждой из фракций. Т.е. вклад грубодисперсной фракции в ОА и значения АМАД меньше, чем в период наработки СНУП топлива (22 – 33 мкм с вкладом 97 %-100 %)[8] .

Значение АМАД (∑α) радиоактивных аэрозолей в операторской зоне КЭУ-2 составило 31 – 34 мкм при СГО 3,0[11] . У бокса измельчения крупки в 2018 году обнаружено бимодальное распределение с АМАД ^{239}Pu 1 мкм и 14 мкм и вкладом в ОА 48 % и 52 % соответственно (рис. 7), при этом распределение активности ^{241}Am по размерам частиц, полученное у данного бокса в 2019 году, также оказалось бимодальным со значением АМАД 0,6 мкм и 8,3 мкм при β_g 2,0, с вкладом в ОА 45 % и 55 %, соответственно.

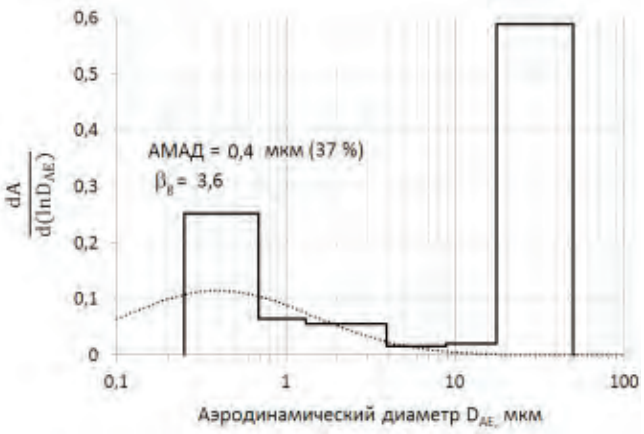


Рис.6. Распределение активности ^{239}Pu по аэродинамическим диаметрам частиц в ремонтной зоне (бокс синтеза, спекания КЭУ-1)
Fig. 6. Distribution of ^{239}Pu activity over aerodynamic diameters of particles in the repair zone (synthesis box, sintering KEU-1)

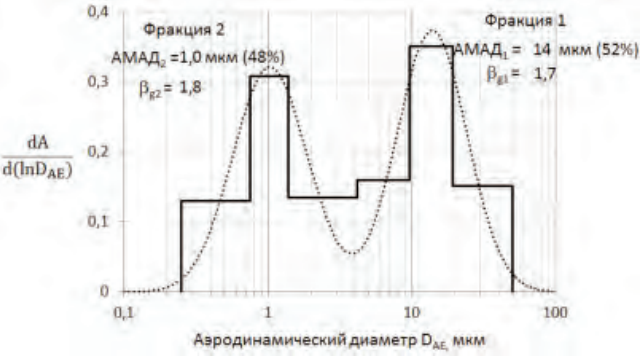


Рис.7. Распределение активности ^{239}Pu по аэродинамическим диаметрам частиц у бокса измельчения крупки, КЭУ-2
Fig. 7 Distribution of ^{239}Pu activity over aerodynamic diameters of particles in the repair zone (synthesis box, sintering KEU-1)

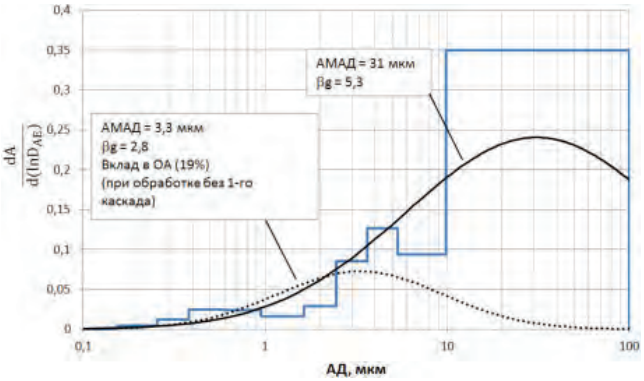


Рис.8. Распределение суммарной активности альфа-излучающих радионуклидов по аэродинамическим диаметрам частиц в операторской зоне (бокс синтеза, спекания)
Fig. 8. Distribution of the total activity of alpha-emitting radionuclides by aerodynamic diameters of particles in the operator area (synthesis box, sintering)

На рис. 8 представлено распределение суммарной активности альфа-излучающих радионуклидов по аэродинамическим диаметрам (АД), восстановленное с помощью электрического импактора низкого давления HR-ELPI+, который был установлен в операторской зоне КЭУ-1 у печи синтеза. В распределении можно выделить три фракции:

[9] Отчёт о научно-исследовательской работе «Исследование морфологических и структурных характеристик частиц аэрозолей СНУП топлива» по договору №185ВН/ФМБЦ/19 от 23 сентября 2019 г.

[10] СТИ НИЯУ МИФИ, научно-технический отчет «Исследование реакционных свойств аэрозолей СНУП топлива в воздушной среде» по договору № 31806958673-209 от 25.09.2018 г., инв. № 5–7 от 01.11.2018 г. Северск, 2018. – 96 с.

[11] Отчёт о научно-исследовательской работе «Обоснование санитарно-гигиенических требований для объектов ОДЭК АО "СХК"» (Этап 2019) (заключительный, этап 2) Договор от 13.08.2019. №44, Инв. № Ц-976.

Таблица 3

Морфологические и структурные характеристики аэрозольных частиц, образующихся при производстве СНУП топлива
Morphological and structural characteristics of aerosol particles formed during the production of MNUP fuel

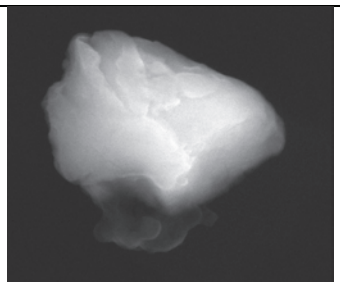
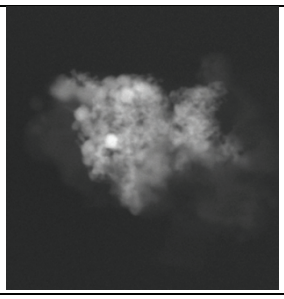
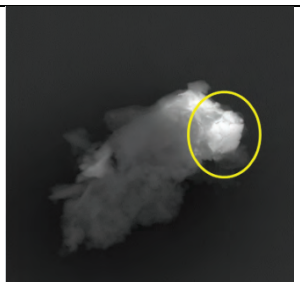
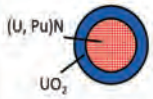
Физический размер, мкм	~ 1		4 – 5
Внешний вид			
Описание	Плотная индивидуальная частица смешанного оксида U-Pu размером ~ 1 мкм, содержащая в своем составе 3 % азота	Конгломерат размером ~ 1 мкм, состоящий из скопления U-Pu-содержащих частиц размером 20 – 50 нм	Конгломерат размером 4 мкм на основе оксидов урана, кальция, железа,содержащий частицу Pu размером 1,7 мкм

Таблица 4

Типы структур аэрозольных частиц, образующихся при производстве СНУП топлива
Types of structures of aerosol particles formed during the production of MNUP fuel

Размер частиц	Торокальная		Внеторокальная
Химическая форма частиц	Оксиды $(U, Pu)O_2$, U_3O_8, UO_2		Нитрид-содержащие
Морфология плутоний-содержащих частиц		1.Моночастицы или агрегаты, размером 1-12 мкм.	
		2. Конгломераты размером ~ 4-10 мкм из скоплений U и Pu содержащих частиц размером 20-50 нм	
		3. «Наездники» Нано или субмикронная частица U-Pu диаметром ~0,04- 0,1 мкм на поверхности моночастицы или конгломерата размером более1 мкм	Частицы с внешней оксидной пленкой и нитридной сердцевиной

1) грубодисперсная, АД более 10 мкм
2) АД 3 – 5 мкм
3) субмикронная с АД менее 1 мкм

По результатам альфа-радиометрии 81 % от суммарной активности аэрозольных частиц, отобранных с помощью импактора, приходится на первый каскад. Значение АМАД, рассчитанное с учетом всех каскадов, составило 31 мкм, стандартное геометрическое отклонение β_g 5,3. Если рассматривать первый каскад в качестве пресепаратора, отсекающего экстраторакальную фракцию радиоактивных аэрозолей (частицы с АД более 10 мкм, не проникающие в нижние отделы дыхательных путей), то значение АМАД составит 3,3 мкм β_g 2,8 с вкладом в суммарную ОА 19%. Доля частиц с АД менее 0,1 мкм составляет ~ 4%.

Наименьшие значения АМАД (0,4 – 2,5 мкм для ^{239}Pu) обнаружены в ремонтной зоне у бокса синтеза, спекания (рис. 6).

Исследования морфологических и структурных характеристик показали, что большая часть исследованных частиц являются агрегатами на основе оксида урана и конгломератами на основе оксидов кремния, кальция, железа, алюминия, магния и др., которые содержат субмикронные включения индивидуальных уран-содержащих частиц или их агрегатов, средний размер которых составляет порядка 100 нм. Средний размер агрегатов и конгломератов, содержащих уран, варьирует от 0,46 до 9,9 мкм. Соотношение сторон большинства частиц (>50%) лежит в интервале от 1,3 до 2. Наиболее характерные типы частиц представлены в табл. 3.

При ингаляционном поступлении и последующем взаимодействии с жидкостями тела данные конгломераты наноструктурированных частиц могут распадаться на индивидуальные. В этом случае, несмотря на присутствие в воздухе рабочей зоны грубодисперсных аэрозолей (что подтверждается исследованиями с помощью импакторов), внутреннее облучение при ингаляционном поступлении будет определяться частицами субмикронного и, возможно, нанометрового диапазона. Небольшая доля быстрорастворимых соединений, полученная при оценке типа соединения при ингаляции (табл. 2), может быть обусловлена именно этим эффектом (быстрорастворимые соединения плутония и америция в Приложении 3 к НРБ-99/2009 отсутствуют). Типы структур аэрозольных частиц, образующихся при производстве СНУП топлива, установленные в результате настоящей работы в схематическом виде представлены в табл. 4.

Исследования реакционных свойств аэрозоля в воздушной среде показали, что на поверхности крупнодисперсных, экстраторакальных частиц (100-500 мкм) при контакте с воздухом образуется устойчивая прочная пленка из диоксидов урана и плутония, тормозящая дальнейшее окисление. Частицы СНУП топлива с размерами менее 10 мкм (торакальная фракция) при контакте с воздушной средой практически моментально окисляются до диоксидов урана и плутония. Таким образом, потенциальное поступление СНУП-соединений в организм, возможно пероральным путем в составе экстраторакальной фракции аэрозольных частиц. При этом растворение оксидной пленки данных крупнодисперсных частиц в желудочном соке может привести к высвобождению нитридной сердцевины с последующим быстрым усваиванием в ЖКТ (рис. 9). Согласно [15] оксидные соединения U всасываются в желудочно-кишечном тракте: около 1% от поступающего количества растворимых соединений и не более 0,1% труднорастворимых; в лёгких всасываются соответственно 50% и 20%.

Текущие результаты исследований свидетельствуют о существенной зависимости реакционных свойств аэрозолей от многих факторов. Среди этих факторов: размеры частиц, среда, в которой находятся частицы, влажность атмосферы, химический состав продуктов и др.

Таким образом, сложный морфологический и дисперсный состав аэрозольных частиц в совокупности со сложным химическим составом, обусловленным процессами старения аэрозолей, может привести к кардинальному отличию процессов биокинетики СНУП аэрозолей, процесса дозообразования и, следовательно, большей степени радиологической опасности по сравнению с при-

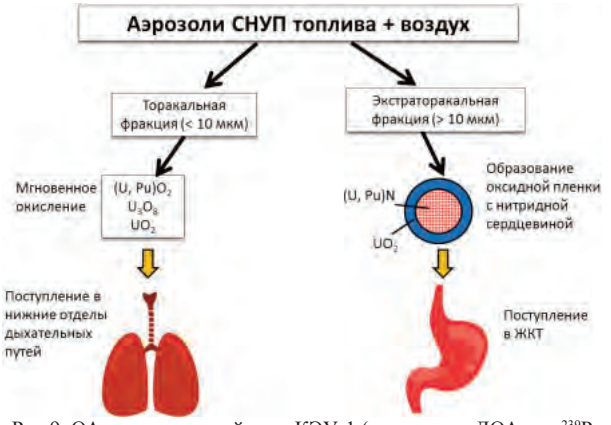


Рис.9. ОА в операторской зоне КЭУ-1 (в единицах ДОА для ^{239}Pu, 1 ДОА = 0,032 Бк/м^3) и нормированная счетная концентрация, измеренная оптическим счетчиком

Fig. 9. OA in the operator area of KEU-1 (in units of DOA for ^{239}Pu, 1 DOA = 0.032 Bq / m^3) and normalized counting concentration measured by an optical counter

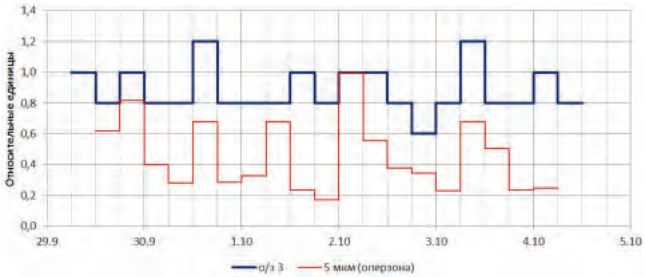


Рис.10. ОА в операторской зоне КЭУ-1 (в единицах ДОА для 239Pu, 1 ДОА = 0,032 Бк/м^3) и нормированная счетная концентрация, измеренная оптическим счетчиком

Fig. 10. OA in the operator area of KEU-1 (in units of DOA for ^{239}Pu, 1 DOA = 0.032 Bq / m^3) and normalized counting concentration measured by an optical counter

нятыми в моделях МКРЗ для U и Pu. Можно предположить, что значительное преобладание по массе изотопов урана в СНУП топливе, вместе с химической связью урана с плутонием в составе смешанного нитрида (U, Pu)N, приведет к распределению плутония в организме в соответствии с биокинетической моделью метаболизма урана. Поэтому продолжение исследований физико-химических, радиологических свойств СНУП аэрозолей представляется крайне актуальной задачей в цепи мероприятий по обеспечению радиационной безопасности будущего производственного цикла.

Следует отметить, что ингаляционное поступление радиоактивных аэрозолей носит крайне неравномерный импульсный характер, обусловленный кратковременными (и, вероятно, локальными) загрязнениями воздушной среды. Это предположение подтверждается сопоставлением временного графика объемной активности радиоактивного аэрозоля с временным графиком счетной концентрации суммы радиоактивных и нерадиоактивных частиц в воздухе операторской зоны, измеренной оптическим счетчиком (рис. 10).

Выводы

В статье приведено описание методов и предварительных результатов проведения комплексного радиационно-гигиенического исследования, направленного на оценку параметров внешнего гамма-нейтронного излучения и определение физико-химических свойств радиоактивных аэрозолей, ответственных за внутренне облучение персонала, участвующего в производстве нового вида топлива – смешанного нитридного уран-плутониевого (СНУП) топлива на экспериментальных установках АО «СХК».

Результаты проведенных радиационно-гигиенических исследований носят предварительный характер, поскольку объектом исследований являлась экспериментальная установка, на которой поводилась отработка новой технологии производства СНУП топлива. Кроме того, сырье для производства СНУП топлива на экспериментальных установках проходило глубокую предварительную очистку от радиогенных примесей. При работе на промышленной установке в качестве сырья для изготовления СНУП-топлива будут использоваться облученные ядерные материалы. В таком случае уровни гамма-нейтронного облучения персонала будут значительно выше, изменится также и радионуклидный состав аэрозолей.

Многолетний предшествующий опыт, накопленный многими коллективами исследователей, убедительно свидетельствует о неправомерности механического переноса результатов оценки факторов радиационного воздействия, полученных на экспериментальных установках, например, по изготовлению СНУП топлива, на их промышленное производство. Это же касается и оценок доз внешнего и внутреннего облучения задействованного персонала. В то же время, апробированные в данных радиационно-гигиенических исследованиях на экспериментальных комплексных установках инструментально-методические подходы по оценке факторов радиационного воздействия на персонал, в дальнейшем будут использованы для проведения аналогичных исследований при опытно-промышленной эксплуатации новых модулей фабрикации-рефабрикации СНУП топлива и реалистичной оценки параметров радиационного воздействия в новых условиях.

В данных исследованиях установлено, что персонал подвергается смешанному гамма-нейтронному облучению со значительным вкладом «мягкой» энергетической компоненты фотонного излучения. В настоящее время эквивалентные дозы облучения хрусталика глаза и кожи лица существенно ниже установленных нормативов и не требуют введения инструментального контроля. Несмотря на данное обстоятельство, существует вероятность, что при увеличении интенсивности работ и, соответственно, полей ионизирующего излучения, эти дозы могут превысить установленные нормативы значительно раньше, чем будет достигнуто превышение эффективной дозы облучения, определяемой по показаниям нагрудного дозиметра.

Измерение значений МАЭД гамма- и нейтронного излучений в помещениях КЭУ-1 показали, что основными источниками проникающих излучений являются боксы, где происходит прессование таблеток, дробление шашек и бракованных таблеток, а также временное хранение продукции. При этом наибольшие значения зарегистрированы в тех боксах, в которых излучение сформировано загрязнением, обусловленным прошлой эксплуатацией, и не связано с фабрикацией СНУП топлива. Выявлен существенный вклад нейтронного излучения в формирование индивидуальных доз персонала, который на отдельных рабочих местах КЭУ-1 превышал вклад гамма-излучения.

Анализ пространственного распределения МАЭД на КЭУ-2 показал, что мощным источником внешнего излучения являлась нефункционирующая труба вытяжной вентиляции, проходящая над КЭУ-2. Оценка вклада гамма-излучения со стороны вытяжной трубы во внешнее облучение персонала, выполненная с помощью коллиматора, составила до 85 % на отдельных рабочих местах.

В результате исследования физико-химических свойств радиоактивных аэрозолей выявлена высокая реакционная способность СНУП соединений, обуславливающая практически мгновенное окисление торакальной фракции аэрозолей СНУП топлива при контакте с воздушной средой.

Однако поступление смешанных нитридов в организм возможно пероральным путем в составе экстраторакальной фракции на поверхности которых при взаимодействии с воздухом образуется оксидная пленка, тормозящая дальнейшее окисление. Растворение данных частиц в желудочном соке может привести к высвобождению нитридной сердцевины с последующим быстрым поступлением радионуклидов в органы и ткани организма через ЖКТ.

Сложный морфологический и дисперсный состав аэрозольных частиц в совокупности со сложным химическим составом, обусловленным процессами старения аэрозолей, может привести к кардинальному отличию процессов биокинетики СНУП аэрозолей, процесса дозообразования и, следовательно, степени радиологической опасности по сравнению с принятыми в моделях МКРЗ для U и Pu. Можно предположить, что значительное преобладание по массе изотопов урана в СНУП топливе, вместе с химической связью урана с плутонием в составе смешанного нитрида (U, Pu)N, приведет к распределению плутония в организме в соответствии с биокинетической моделью метаболизма урана.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 5. P. 23–32 Radiation safety

Radiation-Hygienic Investigations of Experimental Production of Mixed Nitride Uranium-Plutonium Fuel at JSC SChC. Part 1: Methods and Results

L.A. Ilin [1], A.S. Samoylov [1], A.G.Tsovyanov [1], S.M. Shinkarev [1], N.K. Shandala [1], P.P. Gantsovsky [1], A.E. Karev [1], B.A. Kukhta [1], A.V. Simakov [1], V.N. Klochkov [1], I.P. Korenkov[1], A.M. Lyaginskaya [1], O.V. Parinov [1], V.M. Solomatin [2], K.M. Izmestyev [3]

[1]SRC FMBC of FMBA, Moscow, Russia
[2]JSC Proryv, Moscow, Russia
[3]JSC Siberian Chemical Combine, Seversk, Russia

Contact person: Alexander Georgievich Tsovyanov: fmbc-fmba@bk.ru

ABSTRACT

Purpose: To present the methods and results of studies of the factors of radiation exposure to workers involved in the manufacture of mixed uranium-plutonium nitride (MUPN) fuel at the complex experimental installations CEI-1 and CEI-2 of JSC SChC.

Material and Methods: Regularities of the formation of external exposure doses have been revealed based on the study of the dynamics of the ambient dose equivalent rate (ADER) of photon and neutron radiation at the CEI-1 and CEI-2 workplaces, as well as instrumental individual dosimetric control of the equivalent doses to workers. In order to assess the inhalation intake and possible doses from internal irradiation, studies of the physicochemical properties of radioactive aerosols were carried out.

Results: It has been found that the main sources of penetrating radiation in the premises of CEI-1 are boxes where tablets are pressed, chips and rejected tablets are crushed, as well as temporary storage of products is occurred. The highest ADER values have been measured in those boxes, where the radiation exposure was due to radioactive contamination caused by past activity, and is not associated with fabrication of MUPN fuel. A significant contribution of neutron exposure to individual doses of workers was measured, which exceeded the contribution of gamma exposure at some workplaces of the CEI-1. At CEI-2, a non-functioning exhaust ventilation pipe passing over the premises was found to be a powerful source of external radiation. This pipe contained a significant amount of radioactive material. Assessment of the contribution of gamma exposure from the ventilation pipe to the external exposure of workers reached 85% at some workplaces. Studies of the physicochemical properties of radioactive aerosols have revealed a high reactivity of MUPN compounds, leading to instant oxidation of the thoracic fraction of MUPN fuel aerosols under contact with air. The complex morphological and dispersed composition of aerosol particles in combination with a complex chemical composition caused by the aging processes of aerosols, can lead to a fundamental difference in the biokinetics of MUPN aerosols, the process of dose formation and, consequently, the degree of radiological hazard compared to those adopted in the ICRP models for U and Pu.

The results of the current radiation-hygienic research are of a preliminary nature, since the object of this research is an experimental installation, which was used to develop a new technology for the production of MUPN fuel. The instrumental and methodological approaches to assess the factors of radiation exposure to workers tested at these experimental installations, will be used in the future to conduct similar studies during the pilot industrial operation of new modules for fabricating and refurbishing of MUPN fuel.

Key words: *mixed nitride uranium-plutonium fuel, radiation safety, complex experimental installation, gamma and neutron exposure, radioactive aerosols*

For citation: Ilin LA, Samoylov AS., Tsovyanov AG, Shinkarev SM, Shandala NK, Gantsovsky PP, Karev AE, Kukhta BA, Simakov AV, Klochkov VN, Korenkov IP, Lyaginskaya AM, Parinov OV, Solomatin VM, Izmestyev KM. Radiation-Hygienic Investigations of Experimental Production of Mixed Nitride Uranium-Plutonium Fuel at JSC Schc. Part 1: Methods and Results. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):76-86.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-23-32

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.12.2020. Принята к публикации: 20.01.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 23.12.2020. Accepted for publication: 20.01.2021.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рачков В.И., Адамов Е.О. Научно-технические проблемы ЗЯТЦ двухкомпонентной ЯЭ и их решение в ПН «Прорыв». В сб. докладов отраслевой конференции по теме «Замыкание топливного цикла ядерной энергетики на базе реакторов на быстрых нейтронах» 11-12 октября 2018 г. г. Томск, с.6 – 15.
2. Стратегия развития атомной энергетики России в первой половине XXI века. Основные положения. – М.: Минатом России, 2000. – 26 с.
3. Проект «Прорыв» – технологический фундамент для крупномасштабной ядерной энергетики / Адамов Е.О., Алексахин Р.М., Большов Л.А., Дедуль А.В., Орлов В.В., Першуков В.А., Рачков В.И., Толстоухов Д.А., Троянов В.М. // Известия Российской академии наук. Энергетика. – 2015. – № 1. – с.5 – 13.
4. Адамов Е.О., Орлов В.В., Рачков В.И., Слесарев И.С., Хомяков Ю.С.Ядерная энергетика с естественной безопасностью: смена устаревшей парадигмы, критерии // Известия Российской академии наук. Энергетика. – 2015. – № 1. – с.13 – 29.
5. Shultis, J. Kenneth; Richard E. Faw. стр. 141, табл. 6.2 // Fundamentals of Nuclear Science and Engineering. — CRC Press, 2008.
6. Physics and Fuel Performance of Reactor-Based Plutonium Disposition. Workshop Proceedings - Paris, France, 28-30 September 1998. Nuclear Energy Agency.
7. Хабахпашев А.Г. Спектр нейтронов Po-α-O источника. Атомная энергия. Том 7, вып. 1. – 1959.
8. ICRP, 2008. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. ICRP Publication 107. Ann. ICRP 38 (3).
9. Алексеев С.В., Зайцев В.А. Нитридное топливо для ядерной энергетики: Москва: Техносфера, 2013.
10. Murata T. et al., "Evaluation of the (α, xn) Reaction Data for JENDL/AN-2005," JAEA-Research 2006-052 (Jul 2006) from URL https://wwwndc.jaea.go.jp/ftpnd/jendl/jendl-an-2005.html.
11. Альфа-, бета- и гамма-спектроскопия, под ред. К. Зигбана, пер. с англ., в. 3 и 4, М., 1969.
12. Бондарьков М.Д., Желтоножская М.В., Максименко А.М., Садовников Л.В. Определение содержания изотопов плутония в чернобыльских образцах по характеристическому Lx-излучению урана. ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ АТОМНИХ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЙ І ЧОРНОБИЛЯ ВИП. 2 2005 URL: http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/128042/17-Bondarkov.pdf?sequence=1
13. Andersen, A. A. 1966. A Sampler for Respiratory Health Hazard Assessement. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 27: 160–165.
14. ICRP. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 4, Inhalation Dose Coefficients. ICRP Publication 71.Annals of the ICRP, Vol.25, № 3-4, 1995. Elsevier Science Ltd., Oxford.
15. Барановская Н.В., Игнатова Т.Н., Рихванов Л.П. Уран и торий в органах и тканях человека, Вестник томского государственного университета № 339, 2010, стр.182-188.

REFERENCES

1. Rachkov V.I., Adamov E.O. Scientific and technical problems of closed nuclear fuel cycle of a two-component nuclear power plant and their solution at the project direction "Proryv". In the collection of reports of the industry conference on the topic "Closing the fuel cycle of nuclear power based on fast neutron reactors" 11-12 October 2018, Tomsk, pp6 – 15.
2. Strategy for the development of nuclear energy in Russia in the first half of the XXI century. Basic concepts. – M.: Minatom of Russia, 2000. – 26p.
3. Project "Proryv" – technological basement for large-scale nuclear power / Adamov E.O., Alexakhin R.M., Bolshov L.A., Dedul A.V., Orlov V.V., Pershukov V.A., Rachkov V.I., Tolstoukhov D.A., Troyanov V.M. // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Energy. – 2015. –Vol.1, pp5 – 13.
4. Nuclear energy with natural safety: change of an outdated paradigm, criteria. / Adamov E.O., Orlov V.V., Rachkov V.I., Slesarev I.S., Khomyakov Yu.S. // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Energy. – 2015. – Vol.1, pp13 – 29.
5. Shultis, J. Kenneth; Richard E. Faw. p. 141, Table 6.2 // Fundamentals of Nuclear Science and Engineering. — CRC Press, 2008.
6. Physics and Fuel Performance of Reactor-Based Plutonium Disposition. Workshop Proceedings - Paris, France, 28-30 September 1998. Nuclear Energy Agency.
7. A.G. Khabakhpashev. Neutron spectrum of Po-α-O source. Atomic Energy. Vol.7, No. 1. – 1959.
8. ICRP, 2008. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. ICRP Publication 107. Ann. ICRP 38 (3).
9. Alekseev S.V., Zaitsev V.A. Nitride fuel for nuclear power: Moscow: Technosphere, 2013.
10. T. Murata et al., "Evaluation of the (α, xn) Reaction Data for JENDL/AN-2005," JAEA-Research 2006-052 (Jul 2006) from URL https://wwwndc.jaea.go.jp/ftpnd/jendl/jendl-an-2005.html.
11. Alpha, beta and gamma spectroscopy, ed. K. Zigbana, trans. from English, in. 3 and 4, M., 1969.
12. M.D. Bondarkov, M.V. Zheltonozhskaya, A.M. Maksimenko, L.V. Sadovnikov Determination of the content of plutonium isotopes in Chernobyl samples from the characteristic Lx radiation of uranium. PROBLEMS OF NUCLEAR POWER PLANT SECURITY I CHORNOBIL VIP. 2 2005 URL: http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/128042/17-Bondarkov.pdf?sequence=1
13. Andersen, A. A. 1966. A Sampler for Respiratory Health Hazard Assessement. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 27: 160–165.
14. ICRP. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 4, Inhalation Dose Coefficients. ICRP Publication 71.Annals of the ICRP, Vol.25, № 3-4, 1995. Elsevier Science Ltd., Oxford.
15. N.V. Baranovskaya, T.N. Ignatova, L.P. Rikhvanov Uranium and thorium in human organs and tissues, Bulletin of Tomsk State University No. 339, 2010, pp. 182-188.

П.И. Скопин[1], А.А. Ивашин[1], Ю.А. Скопина[1], Ю.В. Козина[2], Р.А. Зуков[2,3], А.В. Сипров[1], Е.В. Слепов [2]

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАТА НАТРИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЛУЧЕВОГО ЦИСТИТА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ТЕЛА ИЛИ ШЕЙКИ МАТКИ

[1]Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Саранск
[2]Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, Красноярск
[3]Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

Контактное лицо: Артём Александрович Ивашин: a.iwashin2017@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка мероприятий по снижению частоты и выраженности ранних лучевых реакций у больных раком тела матки и шейки матки.

Материал и методы: Проведен анализ результатов лечения 60 больных раком тела матки (РТМ) и шейки матки (РШМ). В первой группе пациенты получали послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в сочетании с внутримышечным введением радиопротектора Деринат® (дезоксирибонуклеат натрия), во второй – получали послеоперационный курс ДЛТ и стандартную терапию в случае развития лучевого цистита. Оценка степени выраженности лучевых реакций осуществлялась в соответствии с критериями EORTC QLQ-C30, влияние на гемопоэз – на основании исследования уровня лейкоцитов периферической крови, тяжесть постлучевого цистита – с учетом шкалы IPSS, изменений в анализе мочи, оценки цистоскопического исследования с применением разработанной шкалы РЦИ (результаты цистоскопического исследования).

Результаты: Оценка качества жизни у больных РШМ и РТМ на завершающем этапе лечения с использованием шкалы IPSS установила, что в группе пациентов, получавших дезоксирибонуклеат натрия, наблюдается снижение на 30,4 % ($p<0,05$) симптоматики мочевых нарушений. Применение радиопротектора дезоксирибонуклеата натрия также статистически достоверно снижало частоту развития лучевого цистита на 73 %. Согласно данным цистоскопии с оценкой по шкале РЦИ, суммарный балл повреждения мочевого пузыря при завершении лечения был ниже на 147 %. Количество лейкоцитов в общем анализе мочи в конце лечения было ниже на 116,3 % ($p\leq0.01$) у пациентов, получавших деринат.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют о радиопротекторной эффективности дезоксирибонуклеата натрия и позволяют рекомендовать его внутримышечное введение больным РТМ и РШМ на фоне дистанционной лучевой терапии для снижения частоты и выраженности острых лучевых циститов у пациентов, получающих ДЛТ.

Ключевые слова: *лучевой цистит, рак тела матки, рак шейки матки, дезоксирибонуклеат натрия*

Для цитирования: Скопин П.И., Ивашин А.А., Скопина Ю.А., Козина Ю.В., Зуков Р.А., Сипров А.В., Слепов Е.В. Применение дезоксирибонуклеата натрия для профилактики лучевого цистита у пациентов с раком тела или шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.33–38.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-33-38

Введение:

Рак тела матки (РТМ) – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки (эндометрия).

В России ежегодно регистрируется более 24 тыс. больных РТМ. В структуре заболеваемости женского населения в России в 2019 г. РТМ занимал 3-е ранговое место (7,0 %). По отношению к 2009 г. прирост стандартизованного показателя заболеваемости на 100 тыс. женского населения составил 40,1 %. Средний возраст заболевших РТМ в России составляет 63,0 года. В возрастной группе 55—59 лет заболеваемость РТМ была максимальной (11,8 %) по сравнению с другими возрастными группами. Более 80 % больных выявляется на ранних (I–II) стадиях заболевания [1].

РШМ в настоящее время остается одной из наиболее распространенных форм онкологических заболеваний и занимает 5-ое место (4,7 %) в общей структуре заболеваемости женского населения России. В России ежегодно регистрируется более 16 тыс. больных РШМ. Средний возраст больных с впервые выявленным РШМ 52,2 года [1].

Роль лучевой терапии (ЛТ) в лечении РТМ и РШМ хорошо известна. Лучевое лечение при РТМ рекомендуется в виде проведения дистанционного и/или внутриполостного облучения. Следует заметить, что выбор такого объема лечения невозможен без вовлечения в поля облучения критически важных органов, таких как мочевой пузырь и прямая кишка [2].

Симптомы острого лучевого цистита развиваются у 24–30 % пациентов, получающих ЛТ по поводу РТМ и РШМ, в среднем через 2–3 нед. после лучевой терапии [3,4]. Чаще всего клинические проявления лучевого цистита включают в себя: болезненное мочеиспускание, повышение количества мочеиспусканий в сутки, никтурию, гематурию. Данные симптомы вносят значительный и определяющий вклад в ухудшение качества жизни пациентов [5]. Лечение пациентов с острым лучевым циститом носит симптоматический характер и до настоящего времени нет профилактических мер для снижения риска развития лучевого цистита. Кроме того, нет четких критериев по определению риска развития лучевого цистита, объективных методов оценки поражений мочевого пузыря.

При РТМ и РШМ может использоваться первичная или адъювантная ЛТ. Режим и выбор дозировки зависит от распространенности опухолевого процесса. Снижение дозы во время ЛТ при развитии осложнений таких как лучевой цистит, способно существенно снизить эффективность лечения [6]. Поскольку лучевой цистит является одним из частых осложнений у пациентов данной группы и вносит определяющий вклад в клиническую картину осложнений лучевой терапии, то поиск возможных методов коррекции лучевого цистита имеет большое

значение [7]. Это позволит не только улучшить качество жизни пациента, но и провести необходимый и запланированный объем лечения.

Патофизиология лучевых повреждений мочевого пузыря заключается в нарушении микроциркуляции в сосудах слизистой органа, образовании тромбов в мелких сосудах. Это приводит к появлению на слизистой мочевого пузыря участков ишемии, эрозий, язв – развивается радиационно-индуцированный фиброз. Также развивается гипотрофия эпителиальных клеток, гиперваскуляризация и полнокровие сосудов стенки мочевого пузыря, инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек лейкоцитами, макрофагами и плазмоцитами, отек и десквамация уротелия.

Нарушенная регенерация клеток уроэпителия приводит к недостаточной выработке глюкозаминогликана, защищающего поверхностные клетки уротелия от раздражающего действия мочи, что дополнительно усиливает воспаление [8].

Учитывая патофизиологические процессы, возникающие при радиационном воздействии на тканевые структуры мочевого пузыря, целесообразным является изучение возможности применения как в сопроводительной терапии, так и в качестве профилактического лечения препаратов, обладающими радиопротективными, репаративными и противовоспалительными свойствами.

В лечении осложнений ЛТ в зависимости от конкретной клинической картины могут быть применены препараты противовоспалительного действия, улучшающие тканевую микроциркуляцию, стимулирующие иммунитет, антибиотики широкого спектра действия, препараты, влияющие на гемостатические свойства крови, а также средства, уменьшающие императивные позывы к мочеиспусканию и купирующие болевой синдром. Кроме того, опубликовано достаточное количество работ, по исследованию эффективности иммуномодуляторов, способствующих скорейшему заживлению лучевых повреждений независимо от их локализации [9–11].

В аспекте полноценного восстановления эпителия мочевого пузыря представляется перспективным применение веществ, стимулирующих регенерацию тканей. Одним из таких препаратов является дезоксирибонуклеат натрия, выпускаемый под торговой маркой «Деринат»® (ООО «ФармПак», Россия). Его высокая репаративная активность ранее была показана в хирургической и гинекологической практике [10, 12, 13].

Учитывая цитопротективный и регенераторный эффект дезоксирибонуклеата натрия при его системном применении как иммунорепаранта, так и агониста толл-подобных рецепторов 9 (TLR9, CD289) [14], мы считаем обоснованным его использование для восстановления тканей мочевого пузыря, поврежденных от действия ДЛТ.

Целью нашего исследования явилась разработка способа ранней диагностики лучевого цистита на основании анализа комплекса данных, выявляемых при проведении цистоскопии, лабораторном анализе мочи и заполнении пациентом опросника, а также разработка мероприятий по снижению частоты и выраженности ранних лучевых реакций у больных РТМ и РШМ в процессе ЛТ.

Материал и методы

Исследование проведено у 60 больных РШМ и РТМ в возрасте от 30 до 79 лет (средний возраст 60,6±8,5 лет), получавших лечение на базе Республиканского онкологического диспансера (Саранск). Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом при МГУ им. Н. П. Огарёва (протокол № 63 от 14.05.2018). Все пациенты должным образом информировались о преимуществах и рисках участия в данном исследовании, его этических и правовых аспектах, и после полного ознакомления с предоставленной информацией подписывали утвержденную форму информированного согласия (версия 1.0, одобрена ЛЭК 14.05.2020; версия 2.0 от 24.12.2018, одобрена ЛЭК 29.01.2019).

В исследование включались пациенты с морфологически подтвержденным раком тела матки C53 (IA–B, II, IIIA, IIIB, IIIC стадии по FIGO), и раком шейки матки C54 (IA–B, IIA, IIB стадии по FIGO), которым планировался курс ДЛТ в суммарной дозе не менее 40 Гр.

Всем пациентам проводился послеоперационный курс ДЛТ на ложе опухоли тела матки (шейки матки) и зоны регионарного лимфооттока на аппарате Theratron Equinox 100 в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр до СОД 45–50 Гр.

Все пациенты методом случайной выборки разделены в соотношении 1:1 на экспериментальную группу, в которой получали лучевую терапию и дезоксирибонуклеат натрия (по 75 мг внутримышечно через день, всего от 15 до 22 введений) и контрольную группу для получения стандартной ЛТ (рис.1).

Группы были сопоставимы по демографическим и основным клинико-морфологическим и лабораторным характеристикам по результатам первого визита (перед началом лечения). Распределение пациентов по стадиям: в группе пациентов, получавших ДЛТ+деринат, РТМ – 21 пациент (70 %), РШМ – 9 пациентов (30 %); I стадия – 26 пациентов (87 %), II стадия – 4 пациента (13 %).

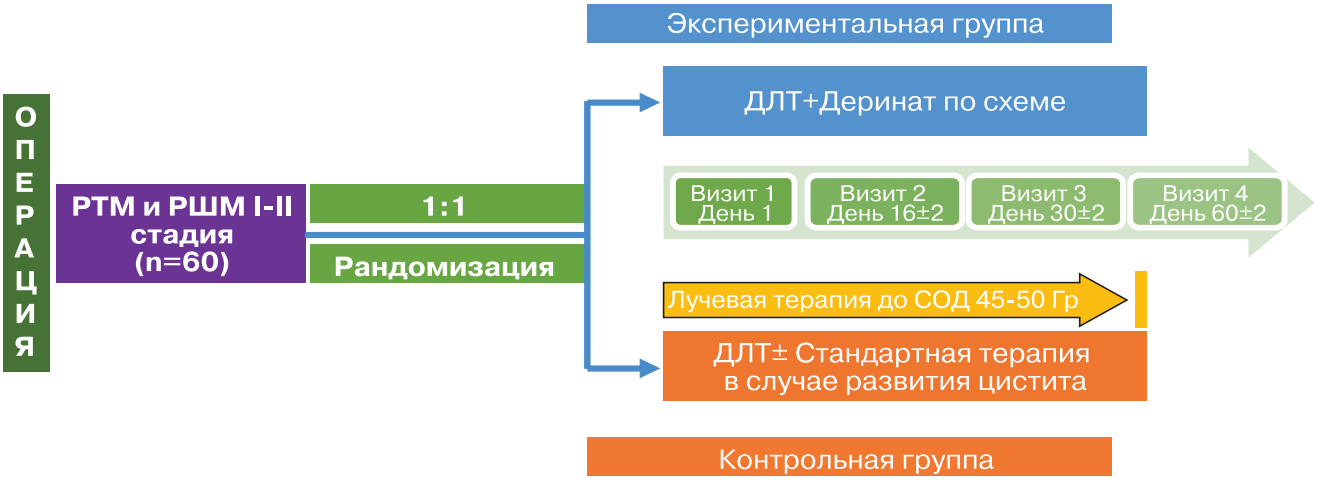


Рис. 1. Схема исследования
Fig. 1. The scheme of the study

В группе пациентов, получавших только ДЛТ, рак тела матки – 23 пациента (77 %), рак шейки матки – 7 пациентов (23 %); I стадия – 24 пациента (80 %), II стадия – 6 пациентов (20 %).

Возраст больных в экспериментальной группе 37–79 лет, из них: 1 (3 %) больных в возрасте 30–40 лет; 41–50 лет – 4 (13 %) больных; 51–60 лет – 8 (27 %) больных; 61–70 лет – 14 (47 %) пациентов; 71–79 лет – 3 (10 %) больных. Средний возраст исследуемых составил 60,6±8,5 лет. Медиана возраста в экспериментальной группе – 61,0 лет.

Критериями оценки лучевых реакций служили жалобы пациентов, степень выраженности лучевых реакций, показатели уровня лейкоцитов периферической крови, характеристика клеточного осадка мочи, данные опросника по качеству жизни EORTC-QLQ30, IPSS, данные по результатам цистоскопии.

Оценка степени повреждения мочевого пузыря проводилась по разработанная нами (Скопин П.И., Альмяшев А.З., Ивашин А.А., Горган И.В. Авт. свидет. на рац. предложение МГУ им. Н.П. Огарёва №1183 от 28.11.2019) шкале количественной оценки результатов цистоскопического исследования (РЦИ). Шкала РЦИ позволяет оценить степень выраженности патологического процесса в слизистой оболочке мочевого пузыря. Шкала оценки учитывает основные и визуально определяемые изменения, наблюдаемые при проведении цистоскопии. Метод позволяет конкретизировать и систематизировать полученные при цистоскопии данные. В шкале учитываются следующие характеристики: 1) слизистая оболочка/активность воспалительного процесса (цвет, тургор); 2) состояние сосудов; 3) состояние поверхности слизистой оболочки и стенки МП; 4) размеры мочевого пузыря и его содержимое.

Наибольшее число баллов по каждому из четырех оцениваемых параметров в нарастающей градации (от нуля до четырех) свидетельствует о выраженности/глубине поражения, что, по нашему мнению, позволяет более точно интерпретировать данные цистоскопии.

Пациенты выполняли следующие визиты:

- Скрининговый визит (Визит 1 День 1) перед началом ЛТ), на котором, после подписания пациентом информированного согласия, оценивались критерии включения/исключения пациентов, заполнялись опросники IPSS, EORTC QLQ-C30, шкала IPSS. Выполнялся общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, цистоскопия и/или другие инструментальные исследования по показаниям. Оценка цистоскопии по шкале РЦИ.
- Визит 2 (День 16±2). проводился по достижении ½ дозы облучения в курсе ЛТ. До начала всех процедур пациентом заполнялись опросники IPSS, EORTC QLQ-C30. Проводился сбор жалоб. Выполнялись общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, цистоскопия и/или другие инструментальные исследования по показаниям. Оценка цистоскопии по шкале РЦИ. Регистрация возможных нежелательных явлений.
- Визит окончания лечения (Визит 3; День 30 ±2) – проводился сразу после завершения ЛТ. Структура и порядок выполнения процедур был аналогичен визиту 2.
- Визит последующего наблюдения – (Визит 4; День 60 ±2) через 30±2 дней после окончания лечения. На данном визите оценивались жалобы пациентов. Проводились анкетирование по опросникам IPSS, EORTC QLQ-C30, оценка нежелательных явлений.

Далее все испытуемые находятся под длительным наблюдением для оценки времени без прогрессирования и общей выживаемости.

Результаты исследований обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Office Excel, Primer of Biostatistics for Windows. Вычисляли среднюю арифметическую выборочную (M), неопределенность средней арифметической (m) и стандартное отклонение. Значимость отличий средних величин выборок при нормальном распределении оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, а при распределении признака, отличного от нормального, и при малых выборках – по непараметрическому критерию Манна – Уитни (U-test). Значимость различий показателей до и после лечения – с использованием парного критерия Вилкоксона. При сравнении долей, выраженных в процентах, применялся критерий согласия χ^2 Пирсона. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались значимыми при уровне значимости $p<0,05$. Полученные данные представлены в виде M±m, p.

Результаты и обсуждение

Количество нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в опытной группе, было меньше по сравнению с группой контроля. НЯ, ассоциированных с терапией деринатом, у пациентов в опытной группе не выявлено. Частота ранних лучевых реакций в I группе составила 20 %, во II группе – 93,4 % (табл 1.). Эритроцитурия и лейкопения встречалась на 6,6 % реже в группе ДЛТ+деринат. Лимфоцитопения на 7 % реже встречалась в группе ДЛТ+деринат. Общая слабость регистрировалась на 6,7 % реже в группе ДЛТ+деринат.

При выполнении цистоскопии выявлено, что в группе пациентов, получавших деринат, по сравнению с контрольной группой на Визите 2 выраженность цистита была достоверно ниже, исходя из данных шкалы РЦИ, при этом суммарный балл был ниже на 123,7 % ($p\leq0,01$). На Визите 3 суммарный балл был ниже на 147 % ($p\leq0,01$) (см. рис.2).

При исходно сопоставимом уровне лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови у пациентов анализируемых групп после проведения ЛТ более высокий уровень этих показателей отмечался в группе пациентов ДЛТ+деринат (табл. 2), что подтверждает информацию об иммуномодулирующем и цитопротективном свойстве дезоксирибонуклеата натрия [10].

В группе ДЛТ+деринат при оценке показателей лейкоцитов отмечен возврат к исходным значениям при внутригрупповом сравнении. Уровень лейкоцитов в экспериментальной группе восстановился к исходным значениям. На Визите 1 лейкоциты составили $5,83\times10^9$/л, в ходе Визита 3 – $5,38\times10^9$/л различие с исходным уровнем составило 8 % и оказалось статистически незначимым ($p\geq0,05$).

Таблица 1

Регистрация нежелательных явлений в экспериментальной и контрольной группе
Registration of adverse events in the experimental and control groups

Частота нежелательных явлений	Экспериментальная группа ДЛТ+деринат (n=30)		Контрольная группа ДЛТ (n=30)	
	n	%	n	%
Эритроцитурия	3	10	5	16,6
Лейкопения 1 степени	0	0	2	6,6
Нейтропения 1 степени	1	3,3	1	3,3
Лимфоцитопения 2 степени	10	33	12	40
Общая слабость	1	3,3	3	10
Лучевой цистит 1 степени	6	20	28	93,4

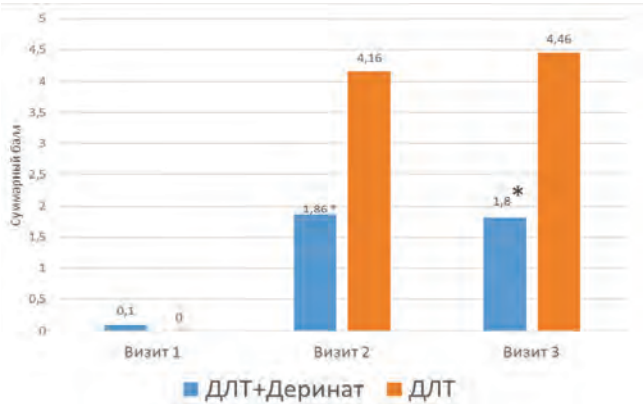


Рис. 2 Суммарный балл по шкале РЦИ.
Символом * отмечены статистически достоверные данные
Fig. 2 The total score on the RCI scale.
The symbol * indicates tatistically reliable data

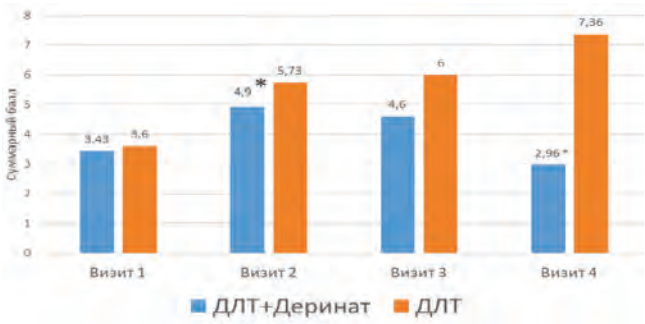


Рис. 3. Суммарный балл выраженности мочевых нарушений у исследуемых пациентов на фоне лучевой терапии по результатам опросника IPSS (* – статистически достоверное отличие с данными контрольной группы, $p \leq 0{,}05$)
Fig. 3. The total score of the severity of urinary disorders in the studied patients on the background of radiation therapy according to the results of the IPSS questionnaire (*– a statistically significant difference with the data of the control group, $p \leq 0.05$)

Таблица 2.

Влияние применения дерината на показатели периферической крови исследуемых пациентов на фоне лучевой терапии (M±m)
The effect of the use of Derinate on the peripheral blood parameters of the studied patients on the background of radiation therapy (M ± m)

Параметр	Визит 1		Визит 2		Визит 3	
	ДЛТ+ Деринат	ДЛТ	ДЛТ+ Деринат	ДЛТ	ДЛТ+ Деринат	ДЛТ
Лейкоциты, 10^9/л	5,83 ± 1,52 $p \geq 0{,}05$	5,76± 1,84	4,80 ± 1,27 $p \geq 0{,}05$ $p_1 \leq 0{,}05$	4,60± 1,40 $p_1 \leq 0{,}05$	5,38± 1,35 $p \geq 0{,}05$ $p_1 \geq 0{,}05$ $p_2 \leq 0{,}05$	4,91± 1,19 $p_1 \leq 0{,}05$ $p_2 \geq 0{,}05$
Нейтрофилы, 10^9/л	3,45 ± 1,15 $p \geq 0{,}05$	3,31± 1,43	3,07 ± 1,06 $p \geq 0{,}05$ $p_1 \geq 0{,}05$	3,37± 1,67 $p_1 \geq 0{,}05$	3,71± 1,37 $p \geq 0{,}05$ $p_1 \geq 0{,}05$ $p_2 \leq 0{,}05$	3,45± 1,43 $p_1 \geq 0{,}05$ $p_2 \geq 0{,}05$
Лимфоциты 10^9/л	1,95±0,69 $p \geq 0{,}05$	1,95±0,70 $p \geq 0{,}05$	0,96±0,72 $p \geq 0{,}05$ $p_1 \leq 0{,}05$	0,78± 0,38 $p_1 \leq 0{,}05$	1,06± 0,76 $p \geq 0.05$ $p_1 \leq 0.01$ $p_2 \leq 0.01$	0,99± 0,80 $p_1 \leq 0{,}01$ $p_2 \leq 0{,}01$

Примечание: p – Достоверность отличия между контрольной и экспериментальной группой.
p_1 – достоверность отличия в сравнении с Визитом 1.
p_2 – Достоверность отличия в сравнении с Визитом 2

В группе ДЛТ восстановление исходного уровня лейкоцитов не произошло. На Визите 1 уровень лейкоцитов составил $5{,}76 \times 10^9$/л, на Визите 3 – $4{,}91 \times 10^9$/л, отмечено снижение уровня лейкоцитов на 17 % ($p \leq 0.05$).

При общем анализе мочи количество лейкоцитов было меньше в экспериментальной группе на всех визитах, но статистически достоверные результаты получены по результатам обследования проводимых на визите окончания лучевого лечения (Визит 3) (см. табл. 3). Количество лейкоцитов ниже на 116,3 % ($p \leq 0{,}01$). Особо примечательно, что показатели в экспериментальной группе в ходе Визита 1 и на Визите 3 сопоставимы, что свидетельствует о нормализации показателей. В контрольной группе такой нормализации не наблюдалось.

При оценке качества жизни у больных РШМ и РТМ с использованием международной шкале IPSS установлено, что в группе пациентов, получавших деринат, наблюдается менее выраженная симптоматика мочевых нарушений. Так, на Визите 2 у пациентов экспериментальной группы отмечено снижение суммарного балла по опроснику IPSS на 16,9 % ($p > 0{,}05$), на Визите 3 – снижение на 30,4 % ($p > 0{,}05$), а на Визите 4 выраженность симптомов была уже в 2,5 раза меньше по сравнению с контрольной группой ($p < 0{,}05$) (рис. 3).

Таблица 3.

Влияние применения дерината на показатели общего анализа мочи исследуемых больных на фоне лучевой терапии (M±m)
The effect of the use of Derinate on the indicators of the general urinalysis of the studied patients on the background of radiation therapy (M ± m)

Параметр	Визит 1		Визит 2		Визит 3	
	ДЛТ+ деринат	ДЛТ	ДЛТ+ деринат	ДЛТ	ДЛТ+ деринат	ДЛТ
Лейкоциты, кол-во в п/зр.	0,8±1.0 $p \geq 0.05$	1,2±1,06	1,1± 1,15 $p \geq 0.05$ $p_1 \geq 0.05$	2,26±3,84 $p_1 \geq 0.05$	0,8± 0,96 $p \leq 0.01$ $p_1 \geq 0.05$ $p_2 \geq 0.05$	1,73± 1,55 $p_1 \geq 0.05$ $p_2 \geq 0.05$
Эритроциты, кол-во в п/зр.	0,20±0,61 $p \geq 0.05$	0,1±0,40	0,43± 1,00 $p \geq 0.05$ $p_1 \geq 0.05$	0,23±0,56 $p_1 \geq 0.05$	0,2± 0,48 $p \geq 0{,}05$ $p_1 \geq 0{,}05$ $p_2 \geq 0{,}05$	0,5± 0,86 $p_1 \leq 0{,}05$ $p_2 \geq 0{,}05$

Примечание: p – достоверность отличия между контрольной и экспериментальной группой;
p_1 – достоверность отличия в сравнении с Визитом 1;
p_2 – достоверность отличия в сравнении с Визитом 2

При оценке качества жизни с использованием опросника EORTC-QLQ30 в группе пациентов получавших деринат, наблюдается менее выраженная симптоматика утомляемости. Менее выражены симптомы усталости на Визитах 2, 3, 4 в экспериментальной группе. Отмечается снижение суммарного балла усталости по опроснику EORTC QLQ-C30 на 33 % ($p \leq 0{,}05$), на Визите 3 на 25 % ($p < 0{,}05$), на Визите 4 – на 31 % ($p < 0{,}05$). В группе пациентов, получавших деринат, по сравнению с контрольной группой на этапе половины получаемой СОД общее состояние, исходя из данных опросников EORTC QLQ-C30, лучше на 15 % ($p \leq 0.05$), на Визите 4 через 30 дней после завершения лечения – лучше на 19 % ($p \leq 0{,}05$).

Заключение

Таким образом, клинически подтверждена репаративная и цитопротекторная эффективность курсового внутримышечного введения раствора препарата Деринат® 15 мг/мл при лечении лучевого цистита, возникающего на фоне дистанционной лучевой терапии рака тела и шейки матки. Применение дезоксирибонуклеата натрия достоверно ограничивает частоту развития и выраженность симптомов лучевого цистита, что улучшает переносимость лечения и качество жизни пациентов. Положительный опыт использования дезоксирибонуклеата натрия позволяет рекомендовать его при лучевой терапии рака тела матки и рака шейки матки.

Sodium Deoxyribonucleate Prevents Radiation Cystitis in Uterine or Cervical Cancer Patients

P.I. Skopin[1], A.A. Ivashin[1], Yu.A. Skopina[1], Yu.V Kozina [2], R. A. Zukov [2,3], A.V. Siprov[1], E.V. Slepov[2]

[1]N.P. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia.
[2]A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnoyarsk, Russia
[3]V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Contact person: Artem Aleksandrovich Ivashin: a.iwashin2017@yandex.ru

ABSTRACT

Results: To develop a method for reducing the frequency and severity of early radiation reactions in patients with cancer of the uterus or cervix.

Material and methods: We analyzed the results of treatment of 60 patients with cancer of the uterus and cervix, patients received a postoperative course of external beam radiotherapy combined with the intramuscular administration of the Derinat® radioprotector (sodium deoxyribonucleate); in the second arm, they received a postoperative course of external beam radiotherapy and standard therapy in case of radiation cystitis. The assessment of radiation reactions severity was performed with the EORTC QLQ-C30 criteria, WBC count, IPSS scale, urine analysis and cystoscopic examination evaluated with the developed by us scale.

Results: Evaluation of the quality of life in patients with cervical or uterine cancer at the final stage of treatment using the IPSS scale showed that in the arm of patients with sodium deoxyribonucleate, there was a 30.4 % ($p > 0.05$) decrease in the symptoms of urinary disorders. The use of the radioprotector sodium deoxyribonucleate also statistically significantly reduced the incidence of radiation cystitis by 73 %. According to cystoscopy, the total bladder injury score at the end of treatment was 147 % lower. The number of leukocytes in the urine analysis at the end of treatment was 116.3 % lower ($p \leq 0.01$) in those who received sodium deoxyribonucleate

Conclusion: The data obtained indicate the radioprotective efficacy of sodium deoxyribonucleate and make it possible to recommend its intramuscular administration to patients with cancer of the uterus and cervix against the background of external beam radiation therapy to reduce the frequency and severity of acute radiation cystitis in patients with cancer of the uterus or cervical cancer receiving external beam radiation therapy.

Key words: *radiation cystitis, uterine cancer, cervical cancer, sodium deoxyribonucleate*

For citation: Skopin PI, Ivashin AA, Skopina Yu.A, Kozina YuV, Zukov R A. Siprov AV, Slepov EV. Sodium Deoxyribonucleate Prevents Radiation Cystitis in Uterine or Cervical Cancer Patients. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):30-35.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-33-38

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2020. 239 с.
2. Bouchard M., Nadeau S., Gingras L., Raymond P., Beaulieu F., Beaulieu L., Germain I. Clinical Outcome of Adjuvant Treatment of Endometrial Cancer Using Aperture-Based Intensity-Modulated Radiotherapy // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2008. V.71, No. 5. P. 1343–1350. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.12.004.
3. Shakespeare T.P., Lim K.H., Lee K.M., Back M.F., Mukherjee R., Lu J.D. Phase II Study of the American Brachytherapy Society Guidelines for the Use of High-Dose Rate Brachytherapy in the Treatment of Cervical Carcinoma: Is 45–50.4 Gy Radiochemotherapy Plus 31.8 Gy in Six Fractions High-Dose Rate Brachytherapy Tolerable? // Int. J. Gynecol. Cancer. 2006. V.16, No. 1. P. 277–282.
4. Yalman D., Arican A., Ozsaran Z., Celik O.K., Yurut V., Esassolak M., et al. Evaluation of Morbidity after External Radiotherapy and Intracavitary Brachytherapy in 771 Patients with Carcinoma of the Uterine Cervix or Endometrium // Eur. J. Gynecol. Oncol. 2002. V.23, No. 1. P. 58–62.
5. Coyne K.S., Sexton C.C., Irwin D.E., Kopp Z.S., Kelleher C.J., Milsom I. The Impact of Overactive Bladder, Incontinence and Other Lower Urinary Tract Symptoms on Quality of Life, Work Productivity, Sexuality and Emotional Well-Being in Men and Women: Results from the EPIC Study // BJU Int. 2008. V.101, No. 11. P.1388–1395.
6. Jereczek-Fossa B.A., Badzio A., Jassem J. Factors Determining Acute Normal Tissue Reactions During Postoperative Radiotherapy in Endometrial Cancer: Analysis of 317 Consecutive Cases // Radiother. Oncol. 2003. V.68, No. 1. P. 33–39.
7. Nordling J., Fall M., Hanno P. Global Concepts of Bladder Pain

Syndrome (Interstitial Cystitis). World Journal of Urology. 2011. V.30, No. 4. P. 457–464. doi:10.1007/s00345-011-0785-x.
8. Pavlidakey P.G., MacLennan G.T. Radiation Cystitis. The Journal of Urology. 2009. V.182, No. 3. P. 1172–1173. doi:10.1016/j.juro.2009.06.034.
9. Сычева И.В., Пасов В.В., Курпешева А.К. Консервативные методы лечения местных лучевых повреждений, сформировавшихся в результате сочетанной лучевой терапии и брахитерапии рака предстательной железы // Сибирский онкологический журнал. 2012. Т. 53, № 5. С. 57-60.
10. Кулаев М.Т., Альмяшев А.З., Мельцаев Г.Г., Щукин С.А. Наружное применение Дерината в лечении лучевых язв и злокачественных опухолей видимых локализаций // Креативная хирургия и онкология. 2009. № 1. С. 35-39.
11. Зуков Р.А., Козина Ю.В., Козин В.А., Слепов Е.В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 2. С. 100-105. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-100-105.
12. Минаев Н.Н., Иванова М.Н., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Клиническая эффективность агониста толл-подобного рецептора 9 при репарации после петлевой электроэксцизии шейки матки // Ж. акуш. и жен. болезн. 2016. № 5. С. 101-112. DOI: 10.17816/JOWD655101-112.
13. Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Морфологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот // Российский иммунологический журнал. 2013. Т.7, № 16. С. 385-390.
14. Каплина Э.Н. Деринат-отечественный природный иммуномодулятор // Успехи современного естествознания. 2003. № 5. С. 63-64.

REFERENCES

1. Eds. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shahzadova AO. The Status of Cancer Care for the Population of Russia in 2019. Moscow, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology (MNOI) Publ., 2020. 239 p. (In Russian).
2. Bouchard M, Nadeau S, Gingras L, Raymond P, Beaulieu F, Beaulieu L, Germain I. Clinical Outcome of Adjuvant Treatment of Endometrial Cancer Using Aperture-Based Intensity-Modulated Radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2008;71;5:1343–1350. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.12.004.
3. Shakespeare TP, Lim KH, Lee KM, Back MF, Mukherjee R, Lu JD. Phase II Study of the American Brachytherapy Society Guidelines for the Use of High-Dose Rate Brachytherapy in the Treatment of Cervical Carcinoma: Is 45–50.4 Gy Radiochemotherapy Plus 31.8 Gy in Six Fractions High-Dose Rate Brachytherapy Tolerable? Int. J. Gynecol. Cancer. 2006;16;1:277–282.
4. Yalman D, Arican A, Ozsaran Z, Celik OK, Yurut V, Esassolak M., et al. Evaluation of Morbidity after External Radiotherapy and Intracavitary Brachytherapy in 771 Patients with Carcinoma of the Uterine Cervix or Endometrium. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2002;23;1:58–62.
5. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, Kopp ZS, Kelleher CJ, Milsom I. The Impact of Overactive Bladder, Incontinence and Other Lower Urinary Tract Symptoms on Quality of Life, Work Productivity, Sexuality and Emotional Well-Being in Men and Women: Results from the EPIC Study. BJU Int. 2008;101;11:1388–1395.
6. Jereczek-Fossa BA, Badzio A, Jassem J. Factors Determining Acute Normal Tissue Reactions During Postoperative Radiotherapy in Endometrial Cancer: Analysis of 317 Consecutive Cases. Radiother. Oncol. 2003;68;1:33–39.
7. Nordling J, Fall M, Hanno P. Global Concepts of Bladder Pain Syndrome (Interstitial Cystitis). World Journal of Urology. 2011;30;4:457–464. doi:10.1007/s00345-011-0785-x.
8. Pavlidakey PG, MacLennan GT. Radiation Cystitis. The Journal of Urology. 2009;182;3:1172–1173. doi:10.1016/j.juro.2009.06.034.
9. Sycheva IV, Pasov VV, Kurpesheva AK. Conservative Methods of Treatment of Local Radiation Injuries Formed as a Result of Combined Radiotherapy and Brachytherapy of Prostate Cancer. Siberian Journal of Oncology. 2012;53;5:57-60 (In Russian).
10. Kulaev MT, Almyashev AZ, Meltsaev GG, Shchukin S.A. External1. Application of Derinat in the Treatment of Radiation Ulcers and Malignant Tumors of Visible Localizations. Creative Surgery and Oncology. 2009;1:35-39 (In Russian).
11. Zukov RA, Kozina YV, Kozin VA, Slepov EV. Optimization of Radiation Therapy in Patients with Prostate Cancer. Siberian Medical Review. 2018;2:110-105. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-100-105 (In Russian).
12. Minaev NN, Ivanova MN, Bugrimov DY, Klimovich AA. Clinical Efficacy of Agonist Toll-Like Receptor 9 on the Process of Reparations after Loop Conization (LEEP) of the Cervix. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;5:101-112. DOI: 10.17816/JOWD655101-112 (In Russian).
13. Filatov OY, Kashaeva OV, Bugrimov DYu., Klimovich AA. Morphophysiological Principles of the Immunological Action of Eukaryotic DNA. Russian Journal of Immunology. 2013;7;16:385-390 (In Russian).
14. Kaplina EN. Derinat is a Domestic Natural Immunomodulator. Advances in Current Natural Science. 2003;5:63-64 (In Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 17.02.2021. Принята к публикации: 20.04.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 17.02.2021. Accepted for publication: 20.04.2021.

М.А. Вологирова[1], Н.Н. Волченко[1], И.А. Замулаева[2], И.В. Дрошнева[1], А.В. Бойко[1], Д.В. Сидоров[1]

ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЯМОЙ КИШКИ

[1]Московский научно-исследовательский онкологиечский институт им. П. А. Герцена Минздрава РФ, Москва
[2]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба Минздрава РФ, Калужская область Обинск

Контактное лицо: Вологирова Милана Аслановна: mila_wolgir@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ ряда иммуногистохимических маркеров в роли предсказателей радиочувствительности аденокарциномы прямой кишки.

Материал и методы: В исследование включены 122 пациента с гистологически верифицированной аденокарциномой прямой кишки, различной степени дифференцировки, стадией опухолевого процесса I–IIIC, T_2-T_{4b} /N_0-N_{2b}/ M_0, с локализацией опухоли в нижне- и среднеампулярном отделах прямой кишки.

Исследуемые предикторы: Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, E-кадгерин. Предоперационная химиолучевая терапия проводилась до СОД 48–50 Гр с использованием лекарственных препаратов (5 ФУ, цисплатин) в качестве радиомодификаторов. Анализ проведен по степени выраженности лечебного патоморфоза (по Mandard), снижению стадии перед операцией.

Результаты: Полный курс предоперационной химиолучевой терапии с последующей операцией проведен 121 пациенту, один пациент умер от сопутствующей сердечной патологии в период перерыва. Первая степень патоморфоза (полная резорбция) зарегистрирована у 12 пациентов. Вторая степень (сохранение немногочисленных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений) – у 27 пациентов. Третья степень (большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне выраженного фиброза) – у 38 пациентов. Четвертая степень (опухолевые клетки преобладают над фиброзными изменениями) – у 27 пациентов. Пятая степень (полное отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза) – у 2 пациентов. Снижение стадии опухолевого процесса по данным предоперационного комплексного обследования было зарегистрировано у 114 (94,2 %) пациентов, у 9 (7,4 %) пациентов динамики отмечено не было. В сроки наблюдения с 2006 г. по настоящее время известно о смерти 10 человек. Из них: трое умерли от генерализации злокачественного процесса, шесть человек умерли в результате несчастного случая, один пациент погиб от конкурирующего заболевания (инфаркт миокарда). Повторно оперированных пациентов по поводу локального рецидива зарегистрировано не было. Годы в ремиссии колеблются в пределах от 3 мес. до 22 лет. Согласно полученным результатам проведенного многофакторного и множественного регрессионного анализов, можно успешно прогнозировать эффективность химиолучевого лечения, с использованием как биомаркеров (Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, E-кадгерин), так и традиционных показателей (гистологический тип, стадия заболевания, пол, степень дифференцировки). Оказалось, что и традиционные показатели, и иммуногистохимические показатели работают одинаково хорошо, вне зависимости друг от друга.

Заключение: Исследуемые иммуногистохимические предикторы радиочувствительности аденокарциномы прямой кишки позволяют до начала предоперационной химиолучевой терапии, оценить степень радиочувствительности или радиорезистентности опухоли у каждого пациента, тем самым предупреждая об эффективности или неэффективности химиолучевой терапии в конкретной клинической ситуации, что позволяет индивидуализировать подход к лечению, подобрав для пациента более подходящий для него метод лечения – неоадъювантную химиотерапию или операцию.

Ключевые слова: *местнораспространенный рак прямой кишки, предоперационная химиолучевая терапия, лечебный патоморфоз, предикторы радиочувствительности*

Для цитирования: Вологирова М.А., Волченко Н.Н., Замулаева И.А., Дрошнева И.В., Бойко А.В., Сидоров Д.В. Поиск предикторов радиочувствительности аденокарциномы прямой кишки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.39–44.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-39-44

Введение

Рак прямой кишки был и остается одной из самых острых проблем в клинической онкологии в течение многих десятилетий, оставаясь в центре внимания ведущих российских и зарубежных исследователей, составляя 30 % всех случаев колоректального рака [1, 2].

Темпы прироста заболеваемости колоректальным раком, к сожалению, неуклонно возрастают, что объективно подтверждается сводными статистическими данными. Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн новых случаев колоректального рака, занимая 3-е место в структуре онкологической заболеваемости (почти половина из них умирает) и 4-е место в структуре онкологической смертности. Смертность от рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения, анального канала за 2018 г. в РФ составила 16360 человек [3].

История лечения рака прямой кишки насчитывает более 200 лет. За этот период времени сделано огромное количество открытий в науке и в медицине, в частности, послуживших предпосылкой к появлению различных методик хирургического лечения, разработке и усовершенствованию аппаратов для проведения лучевой терапии, появлению различных химиопрепаратов, используемых как для радиомодификации, так и для адъювантной химиотерапии.

Важное значение при лечении приобрело не только гистологическое исследование, но и иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое. Все это стало предпосылкой для разработки мультимодального лечебного подхода, сочетающего применение современных хирургических технологий с достижениями лекарственной и лучевой терапии [4].

Хирургический метод является основополагающим в лечении рака прямой кишки на сегодняшний день. Техника оперативных вмешательств фактически продвинулась от простого промежностного иссечения дистальных отделов кишки, пораженных опухолью, до сложных операций, вершиной которых являются реконструктивно-пластическая хирургия с сохранением запирательного аппарата, особенно при нижнеампулярных раках, и, конечно, роботизированные операции. Благодаря внедрению в хирургическую практику колопроктолога методики тотальной мезоректумэктомии, которая заключается в удалении всей прямой кишки с прилежащей жировой клетчаткой в виде футляра, без повреждения целостности ее стенки, удалось снизить частоту местных рецидивов

[5]. Но спустя годы стало очевидным, что отдаленные результаты данного вида лечения при местнораспространенной форме рака прямой кишки недостаточно удовлетворительные. Хирургический метод представляется оправданным лишь при I–II стадии рака, прорастающего не глубже 10 мм в мезоректальную клетчатку, когда могут быть обеспечены адекватные латеральная и дистальная границы резекции. Наличие глубокого инвазивного роста и поражение регионарных лимфоузлов увеличивают частоту местных рецидивов до 22–36,5 %, отдаленных метастазов – до 50–77,7 %, снижая показатели 5-летней выживаемости до 25,7–33 % соответственно [5]. И тогда встал вопрос о том, не вернуться ли к подвергнутой забвению в период триумфального шествия и повсеместного признания метода тотальной мезоректумэктомии – лучевой терапии в неоадъювантном режиме, и каким образом следует модифицировать лучевое воздействие на опухоль данной локализации, чтобы повысить общую выживаемость данной когорты пациентов. Началось активное применение химиопрепаратов в роли радиомодификаторов, усиливающих воздействие лучевой терапии на злокачественную опухоль и увеличения суммарной очаговой дозы до 50 Гр за весь курс лечения. То есть, локальный метод лечения стал более агрессивным по отношению к злокачественному новообразованию, позволяя этим перевести опухоль в резектабельное состояние, повысив число органосохранных операций и существенно уменьшив число локальных рецидивов в будущем.

Таким образом, химиолучевая терапия вновь укрепила свои позиции в лечении аденокарциномы прямой кишки. Использование химиолучевой терапии в предоперационном плане лечения местнораспространенной формы рака прямой кишки в большинстве случаев обеспечивает достоверное снижение частоты локального рецидива, подъем нижнего полюса опухоли от анального края, при локализации в нижнеампулярном отделе с переходом на анальный канал, сокращение размеров опухоли, а следовательно, и частоты резекций R1, повышение числа органосохранных операций [6].

Но несмотря на все вышеперечисленные преимущества, существует когорта больных, у которых не удается добиться высокого локорегионарного контроля, должного сокращения размеров опухоли в зоне облучения, что безусловно приводит к брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки и вынужденному выведению колостомы. Так, появилась необходимость в решении вопроса о выявлении предикторов прогноза эффективности предоперационной химиолучевой терапии, позволяющих персонализировать подход к лечению пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки.

Материал и методы

В отделении лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена, начиная с 2006–2009 гг., проводилось исследование, включавшее в себя 122 пациента с диагнозом местнораспространенного рака прямой кишки.

В целях изучения возможных ассоциативных связей между различными параметрами, характеризующими опухолевый процесс, биологические особенности опухоли и её ответ на химиолучевую терапию, был проведён многофакторный анализ с использованием метода кластеризации. Для проведения кластерного анализа были отобраны следующие переменные: пол, стадия заболевания (0–3), гистологический тип (аденокарцинома), степень дифференцировки (G1/G2/G3), экспрессия Ki67 (12 категорий по мере повышения), p53 (12 категорий), EGFR (5 категорий), Bcl2 (12 категорий), COX2 (12 категорий), P21 (12 категорий), E-кадгерин (5 категорий), а также mrT (продолженный рост/нет динамики/есть положительная динамика/полная резорбция), mrN (нет динамики/есть положительная динамика/отрицательная динамика/нет данных), mrN лимфатических узлов (нет/ N_{1a}/N_{1b}/ N_{1c}/ N_{2a}/N_{2b}). Предоперационная химиолучевая терапия проводилась на локо-регионарную зону по методике 3D конформной лучевой терапии, 5 дней в неделю до СОД 48–50 Гр с использованием лекарственных препаратов (5 ФУ, цисплатин) в качестве радиомодификаторов.

Всем пациентам перед началом лечения проводилось обследование в объеме пальцевого ректального исследования, ректоскопии и/или колоноскопии, рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, ультразвукового исследования (УЗИ) и/или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эндоУЗИ малого таза, определения экспрессии раково-эмбрионального антигена (РЭА) и CA 19-9.

Клиническая стадия выставлялась на основании данных МРТ органов малого таза, эндоУЗИ.

Для постановки стадии заболевания использовалась классификация TNM объединенного союза по международной борьбе с раком (UICC) 8-го пересмотра. Регрессию опухоли после хирургического лечения оценивали по классификации Mandard. Комплексную оценку ответа опухоли на химиолучевую терапию проводили через 4–6 нед. после завершения облучения. Проведено полное инструментальное обследование: рентгенография и/или компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, УЗИ и/или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ органов малого таза.

Предикторы для выявления их роли в предсказании эффективности предоперационной химиолучевой терапии в схеме комбинированного лечения рака прямой кишки: Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, E-кадгерин были исследованы на биопсийном материале, взятом у пациентов на этапе комплексного обследования до начала химиолучевой терапии.

EGRF

Выделяют три основных механизма радиорезистентности: гипоксия опухолевых клеток, внутриклеточная радиочувствительность и пролиферация опухолевых клеток. Влияние эпидермального фактора роста затрагивает все три механизма [7]. EGFR или рецептор эпидермального фактора роста, также известный как ErbB-1 или HER1, это трансмембранная рецепторная тирозинкиназа, которая входит в семейство эпидермальных факторов роста. Рецепторы к эпидермальному фактору роста экспрессируются в 50–70 % опухолей: рак прямой кишки, рак шейки матки, рак молочной железы, опухоли головы и шеи и т.д.

Повышенная регуляция рецепторов эпидермального фактора роста связана с более агрессивным ростом опухоли, плохим прогнозом и устойчивостью к лучевой терапии. Несмотря на эту теоретическую релевантность к предопределению опухолевого ответа, данный факт был рассмотрен только в одном исследовании. Giralt et al [7] изучали биоптаты 45 больных до лечения с применением в качестве конечной оценки снижение стадии T. Хотя рецепторы эпидермального фактора роста в большинстве случаев не позволяют предсказать состояние опухоли или лимфоузлов после лечения, только в 1/7 всех опухолей с полным (100 %) клиническим ответом (полной гибелью опухоли) экспрессировались рецепторы к эпидермальному фактору роста (p=0,003), что свидетельствует в пользу применения их в качестве эффективного маркера-предиктора полного эффекта терапии.

P21

Белок p21 играет ключевую роль в сигнальном пути p53. Данный белок – его транскрипция запускается белком p53 в случае повреждения ДНК ионизирующим излучением, что приводит к аресту клетки в клеточном цикле и ее апоптозу. p21 изучали в качестве предиктора опухолевого ответа, т.к. нарушение регуляторных механизмов (путей), особенно отвечающих за передачу сигнала к гибели клеток, может являться причинным фактором резистентности к лучевой терапии. Эндогенную экспрессию p21 определяли в четырех исследованиях с помощью иммуногистохимии, и в трех из них была выявлена связь данного фактора с опухолевым ответом. Более того, Rau et al [8] не только подтвердили корреляцию экспрессии p21 с биоптатом до лечения с последующим опухолевым ответом, но и показали, что уровень экспрессии менялся в процессе лечения. У пациентов с опухолями с повышением уровня экспрессии гена после лечения отдаленные результаты были хуже, чем при отсутствии повышения. Показано включение исследования p21 в дизайн проспективных неоадъювантных исследований при раке прямой кишки [9].

p53

Супрессорный по отношению к опухоли ген p53 играет ключевую роль в прохождении клеткой клеточного цикла, репарации ДНК и апоптозе. В норме дикий тип p53 необходим для активации апоптоза и, следовательно, принципиален в оценке ответа опухолей на ионизирующее излучение и химиотерапию. Дикий тип p53 предотвращает дальнейший рост клеток путем активации p21, окончательно подавляющего работу циклиновых комплексов, что приводит к аресту клеток при переходе из G1 в S фазу [10].

Таким образом, реакция клетки на облучение скорее всего зависит от нормального функционирования гена p53. Однако окончательный результат влияния p53 комплексный и складывается из ряда взаимно противодействующих механизмов, запускающихся под действием ионизирующего излучения.

Так, представляется вероятным, что меньшая склонность к апоптозу p53-недостаточных клеток может быть компенсирована имеющимися в них нарушениями репарации ДНК [10]. Непосредственный последовательный (цепочечный) анализ гена p53, похоже, подтвердит надежды на него, как предиктора. Рядом авторов изучены данные биопсии до лечения в серии из 64 пациентов, прошедших затем краткий курс неоадъювантной химиотерапии. Они оценивали наличие мутаций в p53 путем прямого исследования цепочек экзонов 2–10. В качестве оценки результатов лечения применялось снижение стадии T, была достоверно подтверждена связь устойчивости к лучевой терапии и наличия мутировавших генов p53 (p<0,0001). Похожее исследование, включающее данные биопсии до лечения 86 пациентов и затем прошедших короткий курс неоадъювантной лучевой терапии, где также применялся метод прямого анализа цепочек и было выяснено, что мутации достоверно чаще встречались в случае резистентности к лечению [10].

Bcl 2 и Bax

Гиперэкспрессия генов, подавляющих апоптоз или снижающих активность проапоптотических генов, теоретически может приводить к формированию радиорезистентного фенотипа опухоли. К таким генам относится BCL-2, кодирующий белок-ингибитор апоптоза. В то же время было показано, что BAX, связывающийся гомолог белка BCL-2, формирует с ним гетеродимеры, таким образом, подавляя его функции и приводя клетки к апоптозу. Так что сочетание гиперэкспрессии BCL-2 и низкой экспрессии BAX может обусловливать меньшую вероятность апоптоза клетки после облучения, а значит и повышенную ее радиорезистентность. И наоборот, следствием повышенного уровня BAX и низкого BCL-2 может быть повышена чувствительность к ионизирующему излучению. Функция вышеописанных генов в реакциях ткани на облучение была описана в нескольких клинических исследованиях. Так, группа исследователей провела курс ДЛТ СОД–41 Гр больному раком предстательной железы 1998 г., причем высокое соотношение BCL-2/BAX градиентно соответствовало меньшей эффективности проводимого лечения. Отдельный интерес представляет работа Harima at al., проводивших лучевое лечение рака шейки матки по радикальной программе 2000 г. Согласно полученным результатам, характеристики BCL-2 и BAX до начала лечения никак не коррелировали с ответом на противоопухолевое воздействие, однако повышенная экспрессия BAX в биоптатах, полученных после подведения СОД- 10,8 Гр, четко ассоциировалась с плохим прогнозом течения заболевания. В то же время в когорте больных плоскоклеточным раком гортани 2002 г. обратили внимание на статистически достоверную корреляцию между гиперэкспрессией BCL-2 и радиоустойчивостью опухоли. Пять из восьми радиорезистентных опухолей экспрессировали BCL-2, тогда как во всех 13 радиочувствительных новообразованиях подобной экспрессии выявлено не было. Авторы предположили, что гиперэкспрессия белка BCL-2 позволяет опухолевым клеткам с полученными в результате облучения значительными повреждениями продолжать пролиферацию, проявляя себя как радиорезистентные. Сходные результаты, указывающие на взаимосвязь гиперэкспрессии BCL-2 с плохим прогнозом, были получены при проведении предоперационной ЛТ по поводу рака мочевого пузыря [9].

Несмотря на существующие противоречия в доступных для обзора клинических исследованиях, информативность семейства BCL-2/BAX в качестве потенциальных маркеров радиочувствительности представляется очевидной. Для введения этих маркеров в повседневную практику определения тактики лечения необходимо проведение крупных исследований с гомогенными популяциями пациентов и применением стандартизованных техник определения молекулярных предикторов [9].

COX2

COX2 является важным медиатором инвазивности и метастазирования опухоли и одной из трех изоформ белка-катализатора превращения арахидоновой кислоты в простагландины. Известно, что опухолевые клетки могут использовать COX2 для выработки простагландинов, особенно простагландина E2 после облучения. Затем опухоль может применять эти соединения как фактор выживания, предотвращающий гибель клетки от облучения. В последних исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что дополнение лучевой терапии ингибированием COX2 может значительно усилить опухолевый ответ путем блокирования высвобождения простагландинов. Кроме того, в клинических работах по раку гортани и раку шейки матки рассматривалось – может ли эндогенная экспрессия COX2 в биоптатах до лучевого лечения быть показательной (информативной?) и как меняются показатели на фоне лучевой и химиотерапии. Во всех исследованиях была показана связь экспрессии COX2 со слабым опухолевым ответом на лечение, а также с плохим прогнозом [9].

Ki-67

После применения ионизирующего излучения гибель клетки обычно происходит при следующей попытке

цикла митотического деления. Пролиферация подавлена в гипоксичных тканях. Пролиферация в биоптате до лечения Lence исследовалась как предиктор в четырех исследованиях с применением иммуногистохимии. В трех из них связь не подтвердилась [9].

Результаты

В результате агломеративной кластеризации с помощью метода одиночной связи построена дендрограмма (рис. 1), объединяющая в отдельные кластеры наиболее близкие параметры (евклидово расстояние составляет менее 10):

– кластер 1: пол, стадия N, гистологический тип, статус лимфоузлов, степень дифференцировки, mr T, mr N, mr N л/у;
– кластер 2: стадия T, экспрессия EGFR, p21, с которыми ассоциирована экспрессия E-кадгерина и несколько слабее Bcl2;
– кластер 3: экспрессия Ki67 и p53, в отношении которых прослеживается довольно слабая связь с остальными параметрами (в том числе и с теми, которые характеризуют ответ опухоли на химиолучевую терапию).

Ответ опухоли на лечение сильнее всего связан с клинико-морфологическими показателями, вошедшими в первый кластер. Параметры, образующие второй кластер, достаточно сильно ассоциированы со вторым кластером, включая ответ опухоли на лечение.

Далее был выполнен множественный регрессионный анализ зависимости ответа опухоли на химиолучевую терапию (mrT) от ряда возможных предикторов, включающих:

• традиционные клинико-морфологические показатели (пол, стадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухолевых клеток);
• экспрессию ряда маркеров (Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, p21, E-кадгерин).

В результате была построена модель, которая включает параметры, влияющие на ответ опухоли (табл. 1). Построенная модель характеризовалась высокой статистической значимостью. Интересно, что в этой модели экспрессия Ki67 не имела прогностического значения при принятом значении $p<0,05$.

В целом, результаты кластерного анализа и множественного регрессионного анализа хорошо согласуются между собой.

Можно ли построить прогностическую модель без биомаркеров? Какова будет статистическая значимость такой модели? Оказалось, что можно и без биомаркеров прогнозировать так же хорошо (табл. 2).

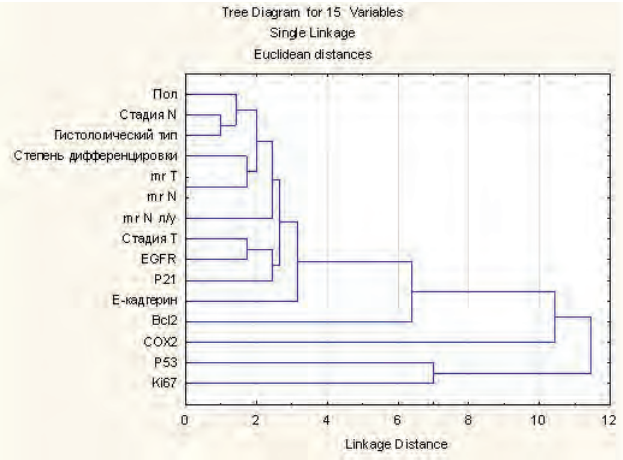


Рис.1. Дендрограмма, объединяющая в отдельные кластеры наиболее близкие параметры
Fig. 1. Dendrogram combining the closest parameters into separate clusters

А если попытаться построить прогностическую модель с одними только биомаркерами? Оказалось, что и традиционные показатели, и биомаркеры работают одинаково хорошо, вне зависимости друг от друга (табл. 3).

Обсуждение

Лучевая терапия занимает важное место в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями, являясь неотъемлемой частью подавляющего большинства алгоритмов лечения. За последние годы сочетание лучевой терапии и химиотерапии, а также одномоментное химиолучевое лечение продемонстрировали высокую эффективность в лечении местно распространенных форм злокачественных новообразований, в том числе рака прямой кишки.

Применение традиционной предоперационной химиолучевой терапии с последующей тотальной мезоректумэктомией у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки позволило снизить риск местного рецидива и, в определенной степени, отдаленного метастазирования.

Ряд авторов отмечают повышение процента сфинктеросохраняющих операций после предоперационного лучевого или химиолучевого воздействия при опухоли дистальных локализаций в кишке, особенно после облучения в СОД 46–50 Гр и отсроченной на 4–8 нед операции, в то время как облучение в дозе ниже указанных оказалось неэффективным [5].

Таблица 1

Прогностическая модель с традиционными клинико-морфологическими показателями и биомаркерами
Predictive model with traditional clinical and morphological parameters and biomarkers

Показатели (предикторы)	Beta*	Величина *p* для предиктора	R**	Величина *p* для всей модели в целом
Гистологический тип	0,118	0,0011	0,98	<0,00001
Стадия заболевания	0,118	0,0010		
Пол	0,117	0,0010		
Степень дифференцировки	0,108	0,0021		
EGFR	0,105	0,0021		
E-кадгерин	0,092	0,0066		
p21	0,087	0,0040		
Bcl2	0,085	0,0024		
p53	0,061	0,0064		
COX2	0,074	0,0085		
Ki67	0,041	0,1216		

Примечание: * в табл. 1,2,3 Beta – стандартизированный угловой коэффициент регрессии (в единицах SD).
** R – коэффициент множественной корреляции.

Таблица 2

Прогностическая модель с традиционными клинико-морфологическими показателями
Predictive model with traditional clinical and morphological parameters

Показатели (предикторы)	Beta *	Величина *p* для предиктора	R **	Величина *p* для всей модели в целом
Гистологический тип	0,249	0,000001	0.98	<0,00001
Стадия заболевания	0,247	0,000001		
Пол	0,244	0,000001		
Степень дифференцировки	0,235	0,000001		

Таблица 3

Прогностическая модель с одними биомаркерами
Single biomarker predictive model

Показатели (предикторы)	Beta *	Величина *p* для предиктора	R **	Величина *p* для всей модели в целом
EGFR	0,206	0,00004	0,98	<0,00001
E-кадгерин	0,179	0,00006		
p21	0,164	0,00003		
Bcl2	0,159	0,00002		
COX2	0,136	0,00024		
p53	0,086	0,0039		
Ki67	0,077	0,0275		

Но не у всех пациентов удается добиться высокого локорегионарного контроля, сокращения размеров опухоли, что важно при локализации процесса в нижнеампулярном отделе прямой кишки, т.е. в области сфинктерного аппарата, и требует выполнения брюшно-промежностной экстирпации и выведению пожизненной колостомы.

Так, возникла необходимость в решении вопроса о поиске предикторов прогноза эффективности предоперационной химиолучевой терапии, позволяющих персонализировать подход к лечению больных с местнораспространенным раком прямой кишки.

Данные многочисленных исследований указывают на то, что предоперационная стадия T, N, степень дифференцировки, возраст и пол не позволяют в полной мере предсказывать ответ опухоли на химиолучевую терапию.

Появилась необходимость в поиске иммуногистохимических и молекулярно-генетических факторов радиочувствительности и радиорезистентности к предоперационной химиолучевой терапии. Это позволит определять тактику ведения больных с учетом индивидуальных особенностей опухоли.

Настоящее исследование включило в себя следующие иммуногистохимические маркеры радиочувствительности: Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, E-кадгерин. И также был проведен анализ предсказательной функции традиционных показателей (пол, стадия заболевания, гистологический тип степень дифференцировки), заключение оказалось необычным и неоднозначным. Выяснилось, что и традиционные и молекулярно-генетические показатели могут выступать в качестве предикторов радиочувствительности аденокарциномы прямой кишки одинаково хорошо, вне зависимости друг от друга. Появление новых данных в комплексе с результатами уже проведенных исследований может прояснить молекулярные основы эффективности химиолучевого лечения, в том числе определить прогностическую ценность отдельных предикторов или их сочетания.

Заключение

Несмотря на то, что проблемой лечения местнораспространенного рака прямой кишки занимаются многие годы, вопрос о методах лечения остаётся открытым. Основной метод лечения для данного контингента больных – комбинированный, но, к сожалению, он подходит не всем. На сегодняшний день, нет иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований, направленных на выявление предсказателей исхода лучевой терапии при комбинированном лечении аденокарциномы прямой кишки. В связи с этим мы продолжаем изучение нескольких потенциальных предикторов эффективности лучевой или химиолучевой терапии в плане комбинированного лечения.

Search of Predictors of Radiosensitivity in Rectal Adenocarcinoma

M.A. Vologirova[1], N.N. Volchenko[1], I.V. Droshneva[1], I.A. Zamulaeva[2], A.V. Boyko[1], D.V. Sidorov[1]

[1]P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia
[2]A.P. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Contact person: Milana Aslanovna Vologirova: mila_wolgir@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To analyze a number of immunohistochemical markers as predictors of the radiosensitivity of rectal adenocarcinoma.

Material and methods: The study included 122 patients with histologically verified rectal adenocarcinoma, varying degrees of differentiation, and the stage of the tumor process I-IIIC, T_2-T_{4b} /N_0-N_{2b}/ M_0, with the localization of the tumor in the lower-middle-ampullary parts of the rectum. Predictors included in the research: Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, E-cadherin. Preoperative chemoradiotherapy was performed up to 48–50 Gy with the use of medications (5-FU, Cisplatin) as a radio modifiers. The analysis was carried out according to the degree of severity of therapeutic pathomorphosis (according to Mandard), a decrease in the stage before surgery.

Results: A full course of preoperative chemoradiotherapy followed by surgery was performed at 121 patients, one patient died of concomitant cardiac pathology during the break. The first degree of Mandard pathomorphosis (complete resorption) registered at 12 patients. The second degree (preservation of a few tumor cells against the background of fibrotic changes) – at 27 patients. The third degree (a large number of preserved tumor cells against the background of the predominance of fibrosis) – at 38 patients. The fourth degree (tumor cells predominate over fibrotic changes) – at 27 patients. The fifth degree (complete absence of signs of tumor regression, absence of fibrosis) – at 2 patients. A decrease in the stage of the tumor process according to the preoperative comprehensive examination registered in 114 (94.2%) patients, in 9 (7.4%) patients – there was no dynamics. During the observation period from 2006 until nowadays, 10 people are known to have died. Years in remission range from 3 months to 22 years. According to the results of multivariate and multiple regression analyses, it is possible to successfully predict the effectiveness of chemoradiotherapy, both with the use of biomarkers (Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, E-cadherin), and traditional indicators (histological type, stage of the disease, gender, degree of differentiation). It turned out, that both traditional indicators and immunohistochemical indicators work equally well, regardless of each other.

Conclusion: Studied immunohistochemical predictors of radiosensitivity of rectal adenocarcinoma, allow to assess the degree of radiosensitivity or radioresistance of the tumor in each patient before the start of preoperative chemoradiotherapy by doing so, it warns us about the effectiveness or ineffectiveness of chemoradiotherapy in a specific clinical situation, which allows us to individualize the approach to treatment, choosing a more suitable treatment method for the patient: neoadjuvant chemotherapy or surgery.

Key words: *locally advanced rectal cancer, preoperative chemoradiotherapy, therapeutic pathomorphosis, radiosensitivity predictors*

For citation: Vologirova MA, Volchenko NN, Zamulaeva IA, Sidorov DV, Boyko AV, Droshneva IV. Search of Predictors of Ra6iosensitivity in Rectal Adenocarcinoma. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):39-44.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-39-44

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сидоров Д.В., «Роль тотальной мезоректумэктомии в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки». 2011. Дисс. докт. мед. наук: С.5.
2. Bailey C.E., Hu C.-Y., You Y.N., et al. 2015. Increasing disparities in the age-Related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975–2010 // JAMA Surg, 2015 Jan. Vol. 150, No 1. P. 17-22. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1756
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. 2019, с. 80.
4. Черниковский И.Л. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении резектабельного рака прямой кишки // Практическая онкология. 2015. Т. 16, № 2. С. 69-76.
5. Расулов А.О., «Хирургическая тактика после химиолучевой терапии рака прямой кишки». 2012. Дисс. докт. мед. наук:, с.5,6,7.
6. Черниченко М.А., «Оптимизация хирургического и комбинированного лечения больных нижнеампулярным раком прямой кишки». 2016г. Дисс. канд. мед. наук С.84, 121.
7. Giralt J, Eraso A, Armengol M, Rossello J, et al. Epidermal growth factor receptor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002. No 54. P. 1460-5. https://doi.org/10.1016 /s0360-3016(01)01842-9.
8. Rau B, Sturm I, Lage H, Berger S, Schneider U, Hauptmann S, et al. Dynamic expression profile of p21WAF1/CIP1 and Ki-67 predicts survival in rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy // J Clin Oncol. 2003. № 21. P. 3391-401. https://doi.org/10.1200/jco.2003.07.077.
9. Smith F.M., Reynolds J.V., Miller N., Stephens R.B., Kennedy M.J., 2005. Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy. European Journal of Surgical Oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 01 Dec 2005, Vol. 32, No 1. P. 55-64. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2005.09.010
10. Negri FV 1, Campanini N, Camisa R, Pucci F, Bui S, Ceccon G, Martinelli R, Fumagalli M, Losardo PL, Crafa P, Bordi C, Cascinu S, Ardizzoni A. Biological predictive factors in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy. British Journal of Cancer, No 98. P. 143–147. 2008 Jan 15. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604131.

REFERENCES

1. Sidorov D. V., 2011. Doctoral Dissertation: "Role of Total Mesorectumectomy in the Surgical and Combined Treatment of Patients with Rectal Cancer". (In Russian.).
2. Bailey C.E., Hu C.-Y., You Y.N., et al. 2015. Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975–2010. JAMA Surg, 2015;150;1:17-22. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1756
3. Kaprin A.D., Starinsky V. V., Petrova G. V. State of Cancer Care in Russia in 2018. 2019; P. 80 (In Russian.).
4. Chernikovsky I. L. Multidisciplinary Approach to the Diagnosis and Treatment of Resectable Rectal Cancer. Practikal Oncology. 2015; 16. (2): 69-76. (In Russian.).
5. Rasulov A. O., 2012 Doctoral Dissertation: "Surgical Tactics after Chemoradiotherapy of Rectal Cancer". (In Russian).
6. Chernichenko M. A., 2016. PhD Thesis: "Optimization of Surgical and Combined Treatment of Patients with Lower Ampullary Rectal Cancer". P. 84, 121. (In Russian.).
7. Giralt J, Eraso A, Armengol M, Rossello J, et al. Epidermal Growth Factor Receptor of Tumor Response in Locally Advanced Rectal Cancer Patients Treated with Preoperative Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:1460-5. https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01842-9.
8. Rau B, Sturm I, Lage H, Berger S, Schneider U, Hauptmann S, et al. Dynamic Expression Profile of P21waf1/Cip1 and Ki-67 Predicts Survival in Rectal Carcinoma Treated with Preoperative Radiochemotherapy. J Clin Oncol 2003;21:3391-401. https://doi.org/10.1200/jco.2003.07.077.
9. Smith FM, Reynolds JV, Miller N, Stephens RB, Kennedy MJ. 2005. Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy. European Journal of Surgical Oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 01 Dec 2005, 32(1):55-64. https://doi.org/10.1016 /j.ejso.2005.09.010
10. Negri FV 1, Campanini N, Camisa R, Pucci F, Bui S, Ceccon G, Martinelli R, Fumagalli M, Losardo PL, Crafa P, Bordi C, Cascinu S, Ardizzoni A. Biological predictive factors in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy. British Journal of Cancer, 98:143–147. 2008 Jan 15. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604131.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 18.01.2021. Принята к публикации: 25.03.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 18.01.2021. Accepted for publication: 25.03.2021..

Ю.А. Зуенкова[1], Д.И. Кича[1], А.Ю. Абрамов[1], Ю.Г. Буйнова[2], Л.М. Клисова[2]

ПАЦИЕНТОРИЕНТИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ РАБОТЫ РЕНТГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО КАБИНЕТА ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

[1]Российский университет дружбы народов, г. Москва
[2]Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

Контактное лицо: Зуенкова Юлия Александровна: zuenkova@bk.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Низкая приверженность пациентов лучевому лечению, выраженная в преждевременном прерывании терапии, может быть связана с отсутствием пациенториентированного подхода и неэффективными коммуникациями врач – пациент. Впервые изучены потребности пациентов, проходящих рентгенотерапевтическое лечение по поводу онкологического заболевания, и разработан алгоритм пациенториентированного подхода применительно к рентгенотерапевтической службе. Алгоритм направлен на оптимизацию близкофокусной рентгенотерапии немеланомного рака кожи, заболеваемость которым высокая во всем мире.

Цель: Разработать пациенториентированный алгоритм работы рентгенотерапевтического кабинета для решения вопросов повышения удовлетворенности пациентов и формирования у них оптимальной приверженности к лечению. Задачи исследования включали изучение и детализацию потребностей пациентов рентгенотерапевтического кабинета и разработку пациенториентированного алгоритма работы кабинета рентгенотерапии.

Материал и методы: Исследование системы ценностей пациентов проводилось путем неформализованного интервью (2019–2020 гг.) с помощью открытых вопросов для выяснения глубинных мотивов и убеждений пациентов. За основу метода исследования системы ценностей пациентов была взята модель ценностных ориентаций Rokich M. (2005), которая была адаптирована под задачи исследования. В исследование вошло 116 пациентов, проходящих лечение в рентгенотерапевтическом кабинете Городского клинического онкологического диспансера (Санкт-Петербург).

Результаты: В результате проведённого исследования определены следующие потребности пациентов, расположенные в порядке рейтинга: клинический результат процедуры 111 (96 %), безопасность лечения и побочные реакции 106 (91 %), косметический результат 53 (46 %), удобство графика лечения 42 (36 %), безболезненность процедуры 39 (34 %), возможность вести привычный образ жизни 27 (23 %), комфортные условия процедуры 16 (14 %), финансовые затраты, связанные с лечением 10 (9 %), сохранение функции органа 4 (3 %). Исследованы организационно-методические аспекты работы кабинета рентгенотерапии онкологического диспансера. На основании полученных данных был разработан пациенториентированный алгоритм работы кабинета рентгенотерапии диспансера, включающий оптимальный план коммуникации с пациентом.

Ключевые слова: *качество медицинской помощи, ценностно-ориентированное, рак кожи, рентгенотерапия*

Для цитирования: ЗуенковаЮ.А., КичаД.И., АбрамовА.Ю., БуйноваЮ.Г., КлисоваЛ.М. Пациенториентированный алгоритм работы рентгенотерапевтического кабинета онкологического диспансера// Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.45-49.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-45-49

Введение

Близкофокусная рентгенотерапия представляет собой широко используемый метод лечения немеланомного рака кожи, а также ряда других онкологических заболеваний. Рак кожи – одно из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний [1]. В частности, грубый показатель заболеваемости составляет 53,6 на 100 тыс. населения, среднегодовой темп прироста заболеваемости за 10 лет с 0,77 % у мужчин, 1,62 % у женщин, а летальность на 1-ом году составляет 10,6 %.

Согласно клиническим рекомендациям, курс рентгенотерапии немеланомного рака кожи может составлять 22 фракции и длиться до 5 нед. [2, 3]. Общая продолжительность лечения является важным фактором, влияющим на исход злокачественных новообразований [4]. Прерывание курса лучевой терапии может грозить рецидивом заболевания [5, 6]. Результаты исследований показывают, что незапланированные перерывы в лечении во время курса лучевой терапии связаны с худшими показателями регионального контроля, более короткой общей выживаемостью и уменьшенной безрецидивной выживаемостью [7]. Прерывание лечения во время курса лучевой терапии может быть вызвано несколькими факторами, в том числе социально-демографическими, экономическими, образовательными [8]. Выявление ценностей пациентов и эффективная коммуникация врача и пациента на всех этапах радиотерапевтического лечения – важное условие приверженности пациентов терапии и соблюдения рекомендаций врача [9].

Проводимые ранее широкие социологические исследования показали применимость пациенториентированного подхода в здравоохранении, а результаты исследований легли в основу мировой концепции пациенториентированности [10]. Несмотря на то, что ранее были выведены ключевые принципы пациенториентированности [11, 12], тем не менее, углубленных исследований, посвященных ценностной приверженности пациентов, проходящих рентгенотерапевтическое лечение, не проводилось.

Изучение ценностей пациентов и формирование на их основе пациенториентированного подхода должно улучшить приверженность онкологических пациентов лечению и повысить удовлетворенность качеством медицинской помощи.

Цель настоящего исследования заключалась в конкретизации ценностей пациентов, направленных на приверженность к рентгенотерапевтическому лечению, и разработка алгоритма пациенториентированного подхода с целью формирования оптимальной приверженности к лечению, а также для повышения показателей удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинских услуг.

Материал и методы

При разработке пациенториентированного алгоритма работы рентгенотерапевтического кабинета исследовалась система ценностей пациентов, направленных на рентгенотерапевтическое лечение. За основу исследования системы ценностей данных групп пациентов была взята модель ценностных ориентаций Милтона Рокича [13], которая была адаптирована под специфика данного исследования. В модели М. Рокича ценности классифицируются на инструментальные и терминальные. Под инструментальными под-

разумеваются ценности, служащие средством достижения обычных целей. М. Рокич называет их «ценности-средства». В качестве терминальных М.Рокич определяет ценности, ценные сами по себе – «самоценности».

Для исследования ценностей пациентов в период с июля 2019 по ноябрь 2020 г. проводилось неформализованное вербальное интервью с помощью открытых вопросов для выяснения глубинных мотивов и убеждений [14]. Ответы пациентов фиксировались на бумажном носителе для последующей обработки [15, 16]. С целью избежать отказа пациентов от ответов логический объем открытого вопроса был минимален и подразумевал компактный и не вызывающий затруднения ответ. Минимизация логического объема достигалась в ходе перевода программного вопроса исследования в операционные вопросы [17]. Интервьюирование проводилось врачом-радиотерапевтом отделения лучевой терапии, который заранее был обучен технике интервьюирования. Для этого из вопросов большого логического объема вычленялись подвопросы, которые поддавались формализованному закрытию. В данном исследовании такими подвопросами были следующие: «Есть ли у Вас какие-либо опасения относительно предстоящего лечения?» «Испытываете ли Вы волнение в связи с планируемым лечением?» «Какие у Вас имеются сомнения относительно метода лечения, процедуры или графика его проведения?».

Целью проведения данного интервью была фиксация разброса мнений и предпочтений пациентов относительно методики, процедуры, графика, формата рентгенотерапевтического лечения.

Результаты

В исследование вошло 116 пациентов, проходящих лечение в рентгенотерапевтическом кабинете Городского клинического онкологического диспансера (Санкт-Петербург). Из них 111 (96 %) с базальноклеточным раком кожи, 4 (3 %) с плоскоклеточным раком кожи и 1 (1 %) с Саркомой Капоши. С I–II стадиями заболеваний поступило 87 (75 %) пациентов, с III – 17 (15 %), с IV – 12 (10 %). 41 (35 %) были мужчины, 75 (65 %) – женщины.

В результате проведённого исследования удалось выделить следующие потребности пациентов, проходящих рентгенотерапевтическое лечение (табл. 1).

К группе терминальных ценностей [13] были отнесены следующие потребности пациентов: клинический результат процедуры, финансовые затраты, связанные с лечением, безопасность лечения и наличие побочных реакций, косметический результат лечения, сохранение функции органа после лечения, так как эти потребности были связаны с основным (онкологическим) заболеванием пациента.

К инструментальным ценностям [13] были отнесены безболезненность процедуры лечения, комфорт процедуры лечения, удобство и гибкость графика лечения, возможность вести привычный образ жизни в процессе прохождения лечения, так как эти потребности были связаны с проведением выбранного метода лечения – рентгенотерапией.

На основании полученных данных в диспансере, а также с учетом мирового опыта [8, 9], был разработан пациенторитентированный алгоритм работы кабинета рентгенотерапии онкологического диспансера. Задачи, которые решались при разработке данного алгоритма, было повышение удовлетворенности пациентов проведенным лечением, повышение приверженности лечению, выражающееся в соблюдении рекомендаций врача и прохождении курса рентгенотерапии без незапланированных перерывов.

Алгоритм пациенторитентированной работы кабинета рентгенотерапии был направлен на учет индивидуальных потребностей пациента, обсуждение с ним графика сеансов рентгенотерапии, ожидаемых результатов, рекомендуемого поведения в ходе прохождения курса лечения, методов снижения побочных эффектов рентгенотерапевтического лечения. В основу алгоритма были заложены следующие базовые принципы работы [12, 18]: уважение ценностей и потребностей пациента, преемственность ле-

Таблица 1

Потребности пациентов, проходящих рентгенотерапевтическое лечение
Needs of Patients Undergoing X-ray Therapeutic Treatment

Потребности пациента	Детализация потребностей пациента	Всего	%
Клинический результат процедуры	Полное излечение от заболевания. Опасение распространения заболевания на другие участки тела.	111	96
Безопасность лечения и побочные реакции	Боязнь лучевой реакции для самого пациента. Опасение, что лучевое (рентгенотерапевтическое) лечение пациента будет опасно для его родственников. Боязнь прочих негативных последствий.	106	91
Косметический результат лечения	Косметический результат после полного излечения. Косметический результат в ходе лечения и в первые дни после лечения.	53	46
Удобство и гибкость графика лечения	Возможность пройти весь курс лечения в более короткие сроки. Возможность адаптации графика под удобный для пациента режим. Возможность нахождения в стационаре в ходе прохождения лечения.	42	36
Безболезненность процедуры лечения	Болезненность процедуры рентгенотерапии. Болезненные ощущения в перерыве между сеансами рентгенотерапии.	39	34
Возможность вести привычный образ жизни в процессе прохождения лечения	Наличие ограничений для определенных видов деятельности, питания, режима труда и отдыха в ходе прохождения курса рентгенотерапии.	27	23
Комфорт процедуры лечения	Удобство расположения в ходе процедуры. Положение пациента в ходе лечения. Длительность сеанса рентгенотерапии. Необходимость иммобилизации в ходе сеанса рентгенотерапии.	16	14
Финансовые затраты, связанные с лечением	Необходимость оплачивать курс терапии. Вероятность дополнительных финансовых расходов, связанных с проведением рентгенотерапии.	10	9
Сохранение функции органа после лечения	Сохранение мимики лица после терапии	4	3

Таблица 2

Коммуникационная модель пациенториентированного подхода и связь с потребностями пациентов, проходящих рентгенотерапевтическое лечение
Communication model of a patient-centered approach and communication with the needs of patients undergoing X-ray therapy

Этапы коммуникации с пациентом	Связь этапа с потребностями пациента
Приветствие пациента	Общая вводная часть
Информирование о заболевании	Клинический результат процедуры
Информирование о методе лечения, планируемых результатах и возможных побочных эффектах	Клинический результат процедуры Безопасность лечения и побочные реакции Сохранение функции органа после лечения Косметический результат лечения
Информирование о ходе процедуры и возможных ощущения в ходе процедуры	Безболезненность процедуры лечения Комфорт процедуры лечения
Информирование о методах подготовки к лечению и средствах ухода в ходе курса лечения или после	Комфорт процедуры лечения Возможность вести привычный образ жизни в процессе прохождения лечения
Информирование о сроках начала курса рентгенотерапии, продолжительности курса, согласование графика и режима (дневной или круглосуточный стационар)	Возможность вести привычный образ жизни в процессе прохождения лечения Удобство и гибкость графика лечения
Информирование о стоимости курса или оплаты за счет средств ОМС. Информировании о дополнительных расходах, если такие возможны	Финансовые затраты, связанные с лечением
Заключение и выводы	Заключительная часть

чебно-диагностического процесса, информированность пациента о всех деталях лечения, создание комфортных условий пребывания в процессе лечения, обеспечение эмоциональной поддержки пациента, создание условий для общения пациента с его ближайшим окружением, обеспечение непрерывности лечебного процесса, обеспечение доступности медицинской помощи для пациента.

Алгоритм пациенториентированной работы включал в себя три основные составляющие: коммуникационную модель обсуждения с пациентом предстоящего лечения, согласование графика и режима проведения курсе терапии, рекомендации и мероприятия, направленные на повышения комфортности прохождения курса лечения.

В рамках пациенториентированного алгоритма работы кабинета рентгенотерапии был разработан и внедрен план коммуникации врач–пациент (табл. 2). Прогнозируемая продолжительность коммуникации с пациентом должна составлять 7–10 мин при первичном приеме у врача-радиотерапевта.

Согласование графика и режима курса рентгенотерапии проводилось с учетом личных обстоятельств пациента (например, потребность сократить продолжительность лечения – в этом случае, при отсутствии противопоказаний, назначался курс в режиме гиперфракционирования) или его индивидуальных особенностей (пациенты преклонного возраста, маломобильные, с наличием множества сопутствующих заболеваний предпочитали проходить курс терапии в условиях круглосуточного стационара).

Также проводилось информирование о возможностях улучшить исходы лечения и ускорении реабилитации путем специальных кремов и мазей, снижающих последствия лучевой реакции.

Обсуждение

Проведенное качественное исследование потребностей пациентов, походящих рентгенотерапевтическое лечение по поводу онкологического заболевания, позволило построить иерархию системы ценностей пациентов и сформулировать алгоритм пациенториентированного подхода, включающего коммуникационный алгоритм. Доказано, что различные опасения пациента относительно предстоящего радиотерапевтического лечения могут отрицательно влиять за исход онкологического заболевания [5–7]. Внедрение пациенториентированного подхода и совершенствование коммуникации врач – пациент играют важную роль в снижении вероятности отказа от лечения или прерывания курса лучевой терапии [8, 9]. Руководителю рентгенотерапевтической службы важно строить управление ресурсами отделения, исходя в том числе из ценностей пациента.

Необходимо проведение дальнейших более масштабных исследований потребностей пациентов, проходящих рентгенотерапевтическое лечение по поводу онкологического заболевания, и их связи с конкретными социально-демографическими и поведенческими характеристиками, что позволит прогнозировать поведение пациента и увеличить его приверженность лечению. Необходимо изучение влияния новой модели работы на динамические показатели работы кабинета рентгенотерапии, в том числе с учетом регламентов работы и потребностей в данном виде лечения в регионе. А также важно оценивать влияние внедрения пациенториентированного подхода на показатели удовлетворенности качеством оказания медицинских услуг.

Заключение

Алгоритм пациенториентированной работы кабинета рентгенотерапии был направлен на учет индивидуальных потребностей пациента и содержал в себе коммуникационную модель обсуждения с пациентом предстоящего лечения, согласование графика и режима проведения курса терапии, а также мероприятия, направленные на повышение комфортности прохождения курса лечения.

Полученные результаты исследования наглядно демонстрируют, что даже при одном и том же заболевании и состоянии у пациентов могут быть разные приоритеты и потребности. В зависимости от возраста, пола, социального статуса и занятости, у пациентов могут превалировать разные ценности.

При формировании пациенториентированного управления в лучевой терапии и онкологии важно руководствоваться в принятии решений интересами пациента, поскольку это напрямую влияет на его приверженность лечению, и следовательно на результат терапии.

Изучение ценностей и потребностей пациентов – возможность влиять и совершенствовать показатели «опыта пациента». В связи с массовостью заболевания немеланомным раком кожи, а также большой потребностью в рентгенотерапевтическом лечении, внедрение пациенториентированных подходов — важная часть удовлетворенности всем процессом онкологического лечения.

Patientoriented Algorithm for the X-ray Therapy Cabinet of Oncology Dispensary

J.A. Zuenkova, D.I. Kicha, A.Yu. Abramov, Y.G. Buynova, L.M. Klisova

[1]Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia
[2]City Clinical Oncology Dispensary, Saint-Petersburg, Russia

Contact person: Zuenkova Yuliya Aleksandrovna: zuenkova@bk.ru

ABSTRACT

Results: IIntroduction: Superficial X-ray therapy is a common treatment of non-melanoma skin cancer with a high incidence worldwide. Interrupting the course of radiation therapy can negatively affect patient survival and treatment results. Low treatment adherence may be associated with a lack of a patient-centered approach and ineffective communications. The original study shows that patients undergoing X-ray therapy for cancer may have different needs. Based on the study results an algorithm for a patient-oriented approach has been developed for the X-ray cabinets.

Purpose: To develop a patient-oriented algorithm of the X-ray therapy room to address the issues of increasing patient satisfaction and forming their adherence to treatment. The objectives of the study included studying and detailing the needs of the patients who passed the X-ray therapy and to develop the patient-oriented algorithm for the X-ray therapy room.

Material and methods: The study of the patient's values was carried out from 2019 to 2020 by interviewing using open-ended questions to find out the deep motives and beliefs of patients. The study was based on Milton Rokich's (2005) model of value orientations, which was adapted to the objectives of the study.

Results: The study included 116 patients undergoing treatment with the X-ray therapy at the City Clinical Oncology Dispensary. As a result of the study, the following patient needs were identified: clinical outcome of the procedure 111 (96 %), safety of treatment and adverse reactions 106 (91 %), cosmetic outcome 53 (46 %), convenience of the treatment schedule 42 (36 %), painlessness of the procedure 39 (34 %), the ability to lead a normal lifestyle 27 (23 %), comfortable conditions for the procedure 16 (14 %), financial costs associated with treatment 10 (9 %), preservation of organ function 4 (3 %). On the basis of the data obtained, a patient-oriented algorithm for the X-ray therapy was developed, including a communication plan with the patient. The study results clearly demonstrate that even with the same disease and condition, patients may have different priorities hat need to be considered to improve patient experience and adherence to treatment.

Conclusion: Radiation treatment decision-making based on the patients values is important for the development of the patient-centered management in oncology since this directly affects patients' adherence to treatment. Exploring the values and needs of patients is an opportunity to influence and improve the metrics of the patient experience. Due to the mass incidence of non-melanoma skin cancer, the introduction of patient-centered approaches is an important part of patient satisfaction and increase of patients adherence to the treatment.

Key words: *quality of medical care, value-based healthcare, X-ray therapy, skin cancer*

For citation: Zuenkova JA, Kicha DI, Abramov AYu., Buynova YG, Klisova LM. Patientoriented Algorithm for the X-ray Therapy Cabinet of Oncology Dispensary. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):45-49.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-45-49

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году /Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М., 2020г.
2. Клинические рекомендации «Базальноклеточный рак кожи» ID:КР467 http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/981 (Дата обращения 15.01.2021).
3. Клинические рекомендации «Плоскоклеточный рак кожи» ID:КР476 http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/984 (Дата обращения 15.01.2021)
4. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, Wydmanski J, Tarnawski R, Maciejewski B, et al. Time factor in postoperative radiotherapy: A multivariate locoregional control analysis in 868 patients // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003. Vol. 56. P. 399-412 DOI: 10.1016/S0360-3016(02)04469-3
5. Tarnawski R, Fowler J, Skladowski K, Swierniak A, Suwiński R, Maciejewski B, et al. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap ?// Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002. Vol. 54. P. 229-36. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02936-X
6. Dale RG, Hendry JH, Jones B, Robertson AG, Deehan C, Sinclair JA, et al. Practical methods for compensating for missed treatment days in radiotherapy, with particular reference to head and neck schedules // Clin Oncol (R Coll Radiol). 2002. Vol. 14. P. 382-93. DOI: 10.1053/clon.2002.0111
7. Martens RM, Koopman T, Noij DP, de Bree R, Vergeer MR, Zwezerijnen G, Leemans CR, de Graaf P, Boellaard R, Castelijns JA. Adherence to pretreatment and intratreatment imaging of head and neck squamous cell carcinoma patients undergoing (chemo) radiotherapy in a research setting // Clinical Imaging, 2021. Vol. P. 82–90. DOI:10.1016/j.clinimag.2020.06.047
8. Rangarajan, R, & Jayaraman, K (2017). Barriers affecting adherence to radiation treatment and strategies to overcome those barriers. Indian Journal of Cancer. 2017. Vol 54. P 458. DOI:10.4103/ijc.ijc_260_17
9. Goldsworthy S, Palmer S, Latour JM, McNair H, Cramp M. A systematic review of effectiveness of interventions applicable to radiotherapy that are administered to improve patient comfort, increase patient compliance, and reduce patient distress or anxiety // Radiography [Internet]. Elsevier BV. 2020. Vol. 26. No 4. P. 314–24. http://dx.doi.org/10.1016/j.radi.2020.03.002
10. Epstein N. Multidisciplinary in-hospital teams improve patient outcomes: A review // Surgical Neurology International [Internet]. Scientific Scholar. 2014. Vol. 5. No 8. P. 295. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.139612
11. Avisar N, Heller Y, Weil C, Ben-Baruch A, Potesman-Yona S, Oren R, et al. Multi-disciplinary patient-centered model for the expedited provision of costly therapies in community settings: the case of new medication for hepatitis C // Israel Journal of Health Policy Research [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2017. Vol. 28. No 6 (1). http://dx.doi.org/10.1186/s13584-017-0172-1
12. Taber JM, Leyva B, Persoskie A. Why do People Avoid Medical Care? A Qualitative Study Using National Data. // Journal of General Internal Medicine [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2014. Vol. 12. No 30 (3). P. 290–7. http://dx.doi.org/10.1007/s11606-014-3089-1
13. Рокич М. Природа человеческих ценностей М Рокич М., 2005 с.56.
14. Белановский С.А. Глубокое интервью /Учебное пособие. М.: Никколо-Медиа, 2001.
15. Кэмпбелл Д. Модели экспериментов в социальной психологии и прикладных исследованиях. Пер. с англ. М.: Прогресс, 1980.
16. Малкей М. Наука и социология знания. Пер. с англ. М.: Прогресс, 1983
17. Greenbuam TL The Practical Handbook and Guide to Focus Group Research. Lexington, MA: Lexington Books, 1987
18. Хальфин Р.А., Сырцова Д.П., Львова Е.Е., Кобяцкая Е.Е. Пациенториентированный подход: базовые понятия // Проблема стандартизации в здравоохранении. 2017. № 1–2. С. 9–13.

REFERENCES

1. Sostoyanie Oncologicheskoy Pomoshchi Naseleniu v Rossii in 2019. Ed. Kaprin AD, Starinsky MM, Shahzadova AO. Moscow Publ., 2020 (In Russian).
2. Clinical Guidelines Basal Cell Carcinoma. http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/981 ID:KP467.
3. Clinical Guidelines Squamous Cell Carcinoma. ID:KP476. http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/984. (In Russian).
4. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, Wydmanski J, Tarnawski R, Maciejewski B, et al. Time Factor in Postoperative Radiotherapy: A Multivariate Locoregional Control Analysis in 868 Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:399-412. https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)04469-3.
5. Tarnawski R, Fowler J, Skladowski K, Swierniak A, Suwiński R, Maciejewski B, et al. How Fast is Repopulation of Tumor Cells During the Treatment Gap? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54:229-36. https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02936-X.
6. Dale RG, Hendry JH, Jones B, Robertson AG, Deehan C, Sinclair JA, et al. Practical Methods for Compensating for Missed Treatment Days in Radiotherapy, With Particular Reference to Head and Neck Schedules. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2002;14:382-93. https://doi.org/10.1053/clon.2002.0111.
7. Martens RM, Koopman T, Noij DP, de Bree R, Vergeer MR, Zwezerijnen G, Leemans CR, de Graaf P, Boellaard R, Castelijns JA. Adherence to Pretreatment and Intratreatment Imaging of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients Undergoing (Chemo) Radiotherapy in a Research Setting. Clinical Imaging. 2021;69;82–90. DOI:10.1016/j.clinimag.2020.06.047.
8. Rangarajan R & Jayaraman K. Barriers Affecting Adherence to Radiation Treatment and Strategies to Overcome Those Barriers. Indian Journal of Cancer. 2017;54;2:458. DOI:10.4103/ijc.ijc_260_17.
9. Goldsworthy S, Palmer S, Latour JM, McNair H, Cramp MA Systematic Review of Effectiveness of Interventions Applicable to Radiotherapy that are Administered to Improve Patient Comfort, Increase Patient Compliance, And Reduce Patient Distress or Anxiety. Radiography [Internet]. Elsevier BV. 2020;26;4:314–24. http://dx.doi.org/10.1016/j.radi.2020.03.002.
10. Epstein N. Multidisciplinary in-Hospital Teams Improve Patient Outcomes: A Review. Surgical Neurology International [Internet]. Scientific Scholar. 2014;5;8:295. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.139612.
11. Avisar N, Heller Y, Weil C, Ben-Baruch A, Potesman-Yona S, Oren R, et al. Multi-Disciplinary Patient-Centered Model for the Expedited Provision of Costly Therapies in Community Settings: The Case of New Medication for Hepatitis C. Israel Journal of Health Policy Research [Internet]. Springer Science and Business Media LLC. 2017;6;1) http://dx.doi.org/10.1186/s13584-017-0172-1.
12. Taber JM, Leyva B, Persoskie A. Why do People Avoid Medical Care? A Qualitative Study Using National Data. Journal of General Internal Medicine [Internet]. Springer Science and Business Media LLC. 2014;30(3):290–7. http://dx.doi.org/10.1007/s11606-014-3089-1.
13. Rokich M. Priroda Chelovecheskih Tzennostey. Mockow Publ., 2005. P.56 (In Russian).
14. Belanovsky SA. In-Depth Interview: Tutorial. Moscow, Nikkolo-Medical Publ., 2001 (In Russian).
15. Kempbel D. Experimental Models in Social Psychology and Applied Research. Progress Publ., 1980 (In Russian).
16. Mulkay M J Science and the Sociology of Knowledge. Moscow, Progress Publ., 1983.
17. Greenbuam TL The Practical Handbook and Guide to Focus Group Research. Lexington, MA. Lexington Books, 1987.
18. Halfin RA, Syrtsova DP, Lvova DP, Kobatskaya EE. A Patient-Centered Approach: Basic Concepts. Problems of Standartisation in Russia. 2017;1-2: 9-13 (In Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Потупила: 14.04.2021. Принята к публикации: 27.05.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 14.04.2021. Accepted for publication: 27.05.2021

А.В. Полыновский[1], Д.В. Кузьмичев[1], З.З. Мамедли[1], С.И. Ткачев[1], М.В. Черных[1], Ю.Э. Сураева[2], Ж.М. Мадьяров[1], А.А. Анискин[2], Е.С. Колобанова[3]

РОЛЬ ИНТЕНСИФИКАЦИИ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

[1] НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва
[2]НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы
[3]ОРЦ ПЭТ Технолоджи, Московская обл., Подольск

Контактное лицо: Полыновский Андрей Владимирович:polynovskiy@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) со стадией опухолевого процесса $T_{3(MRF+)-4}N_{0-2}M_0$ путем разработки новой стратегии комплексной терапии.

Материал и методы: В исследование вошло 414 пациентов МРРПК. Контрольная группа I включила 89 пациентов, которым проведена неоадъювантная ХЛТ, до СОД 52–56 Гр, на фоне приема капецитабина. Контрольная группа II – 160 пациентов, проведена неоадъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ), до СОД 52–56 изоГр, с капецитабином и оксалиплатином один раз в неделю, в течение курса ЛТ. Исследуемая группа III – 165 пациентов. В данной группе сочеталась неоадъювантная ХЛТ в дозе 52–56 изоГр на фоне приема капецитабина с дополнительными последовательными курсами химиотерапии (ХТ) в режиме CapOx. Данная группа, в зависимости от варианта проведения ХТ была разделена на 2 подгруппы: подгруппа IIIa включает 106 пациентов с консолидирующей ХТ (после ХЛТ); подгруппа IIIb включает в себя 59 пациентов, которым было проведено «сэндвич»-лечение. Терапия заключается в проведении от 1 до 2 курсов индукционной ХТ (до ХЛТ) в режиме CapOx и от 1 до 2 курсов консолидирующей ХТ в режиме CapOx с интервалом 7 дней. В промежутке между курсами лекарственной терапии проводилась пролонгированная ХЛТ. По результатам контрольного обследования определялась дальнейшая тактика лечения.

Результаты: Полный лечебный патоморфоз в опухоли достоверно чаще регистрировался у больных в исследуемой группе III (17,5 %; *p*=0,021) по сравнению с контрольными группами: в I – 8,0 % и II – 8,3 %. Всего рецидивы в исследовании зарегистрированы у 34 (8,3 %) из 410 пациентов. Сравнительный анализ пациентов в контрольных группах (I и II) лечения не определил достоверных различий в развитии рецидивов (11,4 % против 10,8 % соответственно; *p*=0,884). При анализе подгрупп (IIIa и IIIb) исследуемой группы также не определено достоверных различий в развитии рецидивов (4,8 % против 3,4 %; *p*=0,676). Отдаленные метастазы в различные сроки после проведенного лечения диагностированы у 100 (24,4 %) из 410 больных. Все метастазы возникли при медиане прослеженности 20,9 мес. (от 4 до 46 мес.). Метастазы достоверно реже регистрировались у пациентов в группе III (18,3 %) по сравнению с группой I (31,8 %; *p*=0,015) и II (26,6 %; *p*=0,037). Достоверных различий между пациентами в группе I и II не определено (*p*=0,382). Анализ лечебных подгрупп исследуемой группы (IIIa и IIIb) не определил достоверных различий в развитии метастазов (19,1 % против 17,0 %; *p*=0,456). Общая пятилетняя выживаемость у больных в группе III составила 90,5 %, в группе I – 71,8 % и в группе II – 78,3 %. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов в изучаемых группах составила: III – 71,5 %,I – 56,9 % и II – 65,6 % соответственно.

Заключение: Усиление неоадъювантного воздействия на опухоль и усовершенствование подходов к режимам лекарственной терапии позволили значительно увеличить безрецидивную выживаемость у данной категории пациентов.

Ключевые слова: *местнораспространенный рак прямой кишки, химиолучевая терапия, индукционная химиотерапия, консолидирующая химиотерапия, sandwich терапия*

Для цитирования: Полыновский А.В., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Ткачев С.И., Черных М.В., Сураева Ю.Э. Мадьяров Ж.М., Анискин А.А., Колобанова Е.С. Роль интенсификации неоадъювантного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.50–58.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-50-58

Введение

В 2018 г. в России зарегистрировано 30969 новых случаев рака прямой кишки (РПК), смертность составила 16289 новых случаев, при этом прирост заболеваемости составил 3,5 %. Высокий уровень смертности большинство исследователей связывают с поздней диагностикой, относительно длительным бессимптомным течением заболевания, а также наличием значительного количества местнораспространенных форм рака прямой кишки (МРРПК). Вместе с тем, выполнение только хирургического вмешательства приводит к высокой частоте развития местного рецидива (20 %) и системного прогрессирования, превышающего порог 30 %, что является основной причиной смерти. Применение предоперационной лучевой терапии (ЛТ) позволило повысить локорегионарный контроль и улучшить онкологические результаты, по сравнению с использованием только хирургического метода и послеоперационной лучевой терапии (16 % против 40 % и 25 %). В серии исследований было показано, что использование предоперационной ЛТ в сочетании с фторпиримидинами позволило увеличить частоту полного лечебного патоморфоза до 16 %, радикальных операций – до 87 % и, тем самым, снизить частоту местных рецидивов до 10 %. Однако отсутствие улучшения отдаленных результатов лечения за последнее десятилетие, обусловленное прежде всего генерализацией опухолевого процесса, требует разработки новых комбинированных программ лечения, направленных на усиление как системного, так и локального контроля болезни.

В представленной работе проведена оценка возможности применения в неоадъювантном периоде полноценных курсов химиотерапии (ХТ) в сочетании с пролонгированным курсом химиолучевой терапии (ХЛТ). Исследованы возможности влияния ХТ на улучшение локального и системного контроля.

Целью нашего исследования было повышение эффективности лечения больных МРРПК путем разработки новой стратегии комплексной терапии. Конечными точками были выбраны: достижение полного клинического и морфологического ответа в опухоли, значения 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Дополнительными критериями оценки послужили частота выполнения резекций R0 и профиль токсичности.

Материал и методы

Пациенты

В исследование вошло 414 пациентов МРРПК со стадией опухолевого процесса $T_{3(MRF+)-4}N_{0-2}M_0$, проходивших обследование и лечение в отделении колопроктологии НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Критериями исключения являлись: первичная множественность опухолей, ранее проводимая ХЛТ, выраженная сопутствующая патология. Всем пациентам перед началом лечения проводилось комплексное обследование.

Режимы неоадъювантного лечения

В зависимости от вариантов лечения пациенты были разделены 2 контрольные и 1 исследуемую группы.

Контрольная группа I включила 89 пациентов, которым проведена неоадъювантная ХЛТ, до СОД 52–56 изоГр, на фоне приема капецитабина.

Контрольная группа II включила 160 пациентов, которым проведена неоадъювантная ХЛТ, до СОД 52–56 Гр, на фоне применения капецитабина и оксалиплатина (в редуцированной дозе – 50 мг/м^2) один раз в неделю, всего три введения, в течение курса ЛТ. Операция в I и II группах выполнялась через 7–8 нед. Объем операции зависел от степени распространенности остаточной опухоли в прямой кишке. В контрольную группу комплексного лечения были включены пациенты за период с 2003 по 2012 гг.

Исследуемая группа III включила 165 пациентов, за период с 2013 по 2018 гг. Данная группа сочетала неоадъювантную дистанционную ХЛТ в дозе 52–56 изоГр на фоне приема капецитабина в течение всего курса лечения и дополнительные последовательные курсы химиотерапии (ХТ) в режиме CapOx. Данная группа, в зависимости от варианта проведения химиотерапии была разделена на 2 подгруппы: подгруппа IIIa включает 106 пациентов с консолидирующей ХТ. Всем больным данной группы в периоде ожидания, после окончания ХЛТ, через 7 дней, была проведена консолидирующая ХТ от 2 до 4 курсов лечения в режиме CapOx; подгруппа IIIb включает в себя 59 пациентов, которым было проведено «сэндвич»-лечение. Терапия заключается в проведении от 1 до 2 курсов индукционной ХТ в режиме CapOx и от 1 до 2 курсов консолидирующей ХТ в режиме CapOx с интервалом 7 дней. В промежутке между курсами лекарственной терапии проводилась пролонгированная ХЛТ.

Характеристика распределения пациентов представлена в табл. 1, а дизайн исследования представлен в табл. 2, рис.1.

После окончания неоадъювантной терапии проводилось контрольное обследование, которое обязательно включало выполнение МРТ органов малого таза (10–12 нед. после окончания ХЛТ). По завершении обследования в контрольных группах планировалось хирургическое лечение. В исследуемой группе в зависимости от полученных результатов проведенного обследования, дальнейшая тактика лечения отличалась:

• при возможности выполнения резекции R0 выполнялась операция, вид и объем которой определялся с учетом степени распространенности остаточной опухоли прямой кишки;

• при сомнительной вероятности выполнения резекции R0 проводились дополнительные курсы ХТ от 6 до 8 циклов лечения в режиме CapOx с учетом показателей токсичности. Конечной целью курсов ХТ являлось повышение регрессии опухоли и выполнение резекции R0. По завершению неоадъювантных курсов ХТ пациентам повторно выполнялось МРТ органов малого таза, оценивался эффект проведенной терапии и проводилось хирургическое лечение;

• при полном клиническом ответе пациентам с высокой мотивацией к органосохраняющему лечению была продолжена ХТ от 6 до 8 курсов лечения в режиме CapOx с учетом показателей токсичности. Целью дополнительных циклов ХТ являлась консолидация полного клинического ответа в опухоли. В последующем этим больным выполнялась трансанальная микрохирургическая операция или динамическое наблюдение.

Адъювантная ХТ (АХТ) в исследуемой и контрольных группах назначалась с учетом клинических рекомендаций на период проведения лечения.

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство является основой лечения больных с диагнозом МРРПК. Хирургическое лечение в нашем исследовании выполнено 394 (95,2 %) из 414 пациентов. В связи с достигнутым полным клиническим ответом 16 (2,5 %) больных воздержались от хирургического лечения и 4 пациента (0,6 %) после окончания предоперационной терапии выбыли из дальнейшего анализа: это было сопряжено с развитием токсичности и обострением интеркуррентных заболеваний. В табл. 2 представлено распределение 394 пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от объема выполненной операции.

Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы для математической обработки данных Statistica версии 10 на основе созданной цифровой базы данных. Оценка включала корреляционный анализ и анализ по таблицам сопряженности с применением критерия «процент», построение кривых выживаемости проведено по методике Каплана – Майера. Оценка выживаемости больных в представленном исследовании была проведена по различиям пятилетних показателей всех пациентов в различных лечебных группах.

Результаты

Токсичность

Для категоризации и оценки выраженности побочных эффектов неоадъювантного лечения использовалась шкала токсичности CTCAE 4.03. Нежелательные явления, зафиксированные в отношении слизистых органов таза, подвергающихся воздействию дистанционной лучевой терапии, аттестовались по шкале RTOG/EORG.

Анализ частотного распределения токсических проявлений среди пациентов в группах неоадъювантного лечения показал, что значительно чаще токсичность регистрировалась в группе III по сравнению сгруппой I, составив 61,2 % и 46,1 % соответственно (p=0,020). Достоверных различий с группой II не определено (52,5 %; p=0,112). Анализ больных в лечебных подгруппах исследуемой группы (IIIa и IIIb) в отношении частоты преобладания побочных эффектов лечения не определил статистически значимых различий (60,3 % против 62,7 %; p=0,768). Клинически значимая токсичность (третьей степени) в группе I зарегистрирована у 11,2 % пациентов; из группы II – у 18,1 % и у 23,6 % больных в группе III. Статистически значимые различия определены между группами больных I и III (p=0,010). Угрожающая жизни токсичность зарегистрирована лишь в группе больных с применением протокола с ХЛТ+ОК во II группе, составив 1,3 % наблюдений. В исследуемой группе пациентов достоверно чаще регистрировалась гематологическая токсичность (11,5 % против 4,5 % и 5,6 %; p=0,003) и нейротоксичность (8,5 % против 0 %; p=0,021) по сравнению с группами I и II. При этом данные виды токсичности достоверно чаще развивались после лечения с использованием шести – восьми курсов неоадъювантной химиотерапии по сравнению с двумя – четырьмя циклами лечения (25 % против 6,7 % и 9,7 % при p=0,017 и 15,9 % против 5,6 % и 6,5 % при p=0,016). Побочные эффекты лучевой терапии

Таблица 1

Характеристика пациентов
Characteristics of patients

Характеристика	Контрольная группа I	Контрольная группа II	Исследуемая группа III	
	ХЛТ+капецитабин	ХЛТ+капецитабин+оксалиплатин	Подгруппа IIIa Консолидирующая ХТ	Подгруппа IIIb «Сэндвич» лечение
Количество больных	*89*	*160*	*106*	*59*
Возраст, г. 20-44 45-59 60-74 75-89	 11(12,36%) 23(25,84%) 48(53,93%) 7(7,87%)	 22(13,75%) 72(45,00%) 61(38,13%) 5(3,13%)	 27(16,36%) 69(41,82%) 65(39,39%) 4(2,42%)	
Пол М Ж	 50(56,18%) 39(43,82%)	 86(53,75%) 74(46,25%)	 110(66,67%) 55(33,33%)	
Нижний полюс < 5 см 5-10 см > 10 см	 49(55,06%) 37(41,57%) 3(3,37%)	 89(55,63%) 59(36,88%) 12(7,50%)	 66(62,26%) 35(33,02%) 5(4,72%)	 32(54,24%) 24(40,68%) 3(5,08%)
Степень дифференци-ровки Низкодифф. Умереннодифф. Высокодифф.	 18(20,22%) 63(70,79%) 8(8,99%)	 35(21,88%) 109(68,13%) 16(10,00%)	 29(17,58%) 119(72,12%) 17(10,30%)	
cT стадия $T_{3(MRF+)}$ T_4	 30(33,71%) 59(66,29%)	 63(39,38%) 97(60,62%)	 46(43,40%) 60(56,60%)	 17(28,81%) 42(71,19%)
cNстадия N_0 N_+	 45(50,56%) 44(49,44%)	 83(51,88%) 77(48,13%)	 51(48,11%) 55(51,89%)	 26(44,07%) 33(55,93%)
cEMVIстадия[a] EMVI+ EMVI-	 39(55,71%) 31(44,29%)	 35(51,47%) 33(48,53%)	 30(50,85%) 29(49,15%)	 60(56,60%) 46(43,40%)
РЭА до лечения[b] до 5 нг/мл 5,1 – 15 нг/мл 15,1 и >	 20(27,03%) 41(55,41%) 13(17,57%)	 31(26,72%) 54(46,55%) 31(26,72%)	 35(23,18%) 92(60,93%) 24(15,89%)	
CA 19.9 до лечения[c] до 35 Ед/мл 35,1 – 70 Ед/мл 70,1 и >	 56(75,68%) 8(10,81%) 10(13,51%)	 97(83,62%) 11(9,48%) 8(6,90%)	 127(85,23%) 12(8,05%) 10(6,71%)	
Месяцы наблюдения (медиана)	61,7	71,5	58,7	

Примечание: a – EMVI определено не у всех пациентов, представленных в исследовании;
b,c – уровни маркеров определялись не у всех пациентов в исследовании

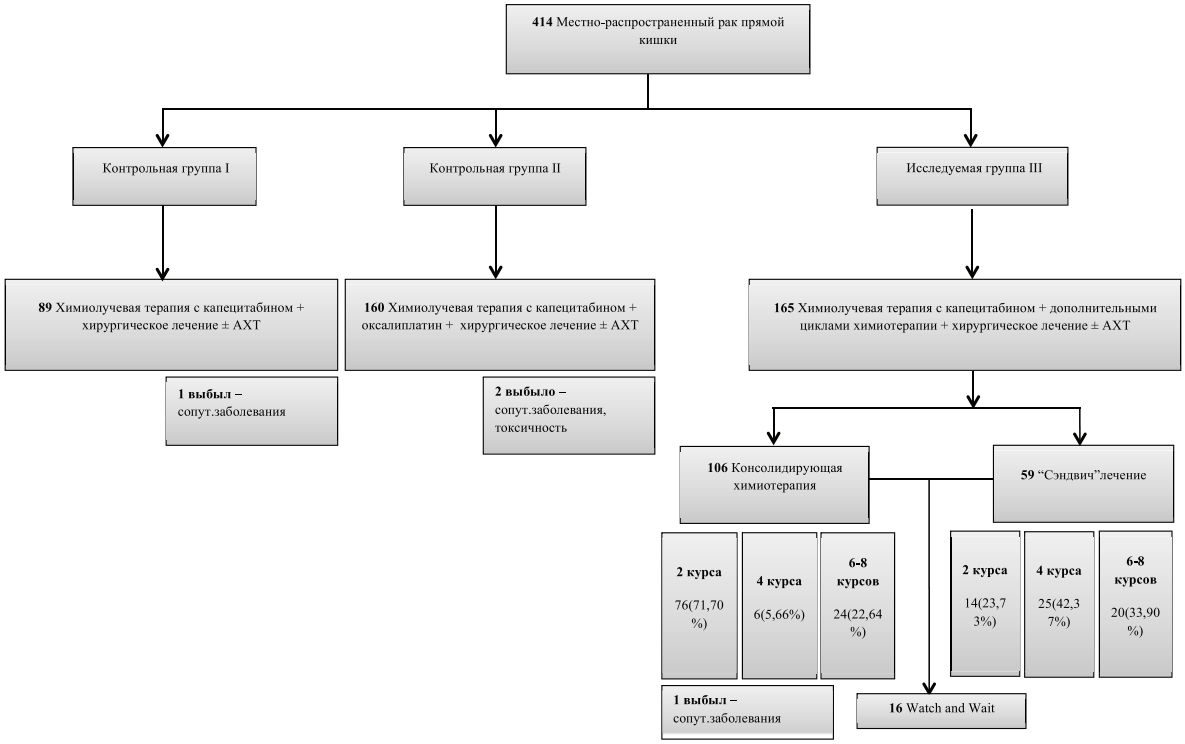


Рис.1. Распределение больных по контрольной и исследуемой группам
Fig. 1. Distribution of patients in the control and study groups

Таблица 2

Распределение 394 пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от объема выполненной операции
Distribution of 394 patients in the study and control groups depending on the volume of the operation performed

Объем операции	Количество больных	%
Резекция прямой кишки	79	20,05
Операция Гартмана	13	3,30
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	92	23,35
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	91	23,10
Комбинированные операции	113	28,68
Трансанальная эндоскопическая операция	6	1,52
Всего	394	100

в исследовании встречались у пациентов исследуемой и контрольных групп неоадъювантного лечения в частотном интервале от 13,9 % до 21,3 %. Проведенный сравнительный анализ не показал статистически значимых различий между больными исследуемой и контрольными группами неоадъювантного лечения (p=0,762).

Полный клинический (cCR) и полный морфологический (pCR) ответ

Анализ изучаемых групп неоадъювантного лечения в отношении регрессии опухоли свидетельствует о большей частоте в исследуемой группе пациентов как с частичной (64,6 %; p=0,001), так и с полной (12,8 %; p<0,001) регрессией опухоли по сравнению с контрольными группами неоадъювантного лечения, где показатели данных значений составили в группе I – 52,3 % и 0 % и в группе II – 56,3 % и 0,63 %, соответственно.

При изучении исследуемой группы в отношении полного клинического ответа установлено, что между подгруппами с консолидирующей ХТ (IIIa) и «сэндвич» (IIIb) лечением достоверных различий не определено (14,3 % против 10,2 %; p=0,387). Значительно чаще полный клинический ответ регистрировался после ХЛТ, интегрированной четырьмя курсами ХТ, по сравнению с двумя циклами лечения (21,2 % против 7,1 %; p=0,008). Достоверно чаще полный клинический ответ регистрировался у больных при исходной глубине инвазии $T_{3(MRF+)}$, по сравнению с T_4 опухолями (27,0 % против 4,0 %; p<0,001), и существенно чаще полный клинический ответ в опухоли регистрировался при умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы 13,6 % и 17,7 % соответственно, чем при низкой степени дифференцировки – 6,9 %.

В изучаемых группах неоадъювантного лечения полный морфологический патоморфоз, достоверно чаще регистрировался у больных в исследуемой группе (17,5 %; p=0,021) по сравнению с контрольными неоадъювантными группами лечения: I группа – 8,0 % и II группа – 8,3 %.

Достоверно чаще полный морфологический ответ у больных с индексом T_4 регистрировался в группе III (15,5 %) по сравнению с группой I (1,7 %; p=0,001) и II (4,21 %; p=0,004). Достоверных различий между больными исследуемой и контрольными группами неоадъювантного лечения с индексом $T_{3(MRF+)}$ по частоте полного морфологического ответа в первичной опухоли не определено: в группе III (21,7 %), II (14,5 %; p=0,169) и I (20,0%; p=0,427).

У больных с индексом N_+ полный морфологический ответ регистрировался в 2 раза чаще в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами неоадъювантного лечения (11,5 % против 4,6 % и 5,3 % соответственно, p=0,071).

Анализ выраженности морфологического ответа в опухоли в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы определил, что при низкой степени существенно чаще полный лечебный патоморфоз регистрировался в группах III (7,4 %) и II (8,6 %) по сравнению с группой I (0 %). При умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы определено достоверное преобладание частоты полного лечебного патоморфозав опухоли у пациентов в исследуемой группе по сравнению с группами I и II (19,8 % против 8,2 % и 9,9 % соответственно, p=0,019).

Анализ влияния варианта неоадъювантной ХТ (консолидирующая, «сэндвич»-лечение) на частоту полного лечебного патоморфоза в опухоли не определил достоверных различий между лечебными подгруппами (17,0 % против 17,8 %; p=0,903).

Значительно чаще полный морфологический патоморфоз в опухоли регистрировался после применения четырёх курсов неоадъювантной химиотерапии по сравнению с двумя циклами лечения (38,7 % против 13,5 %; p=0,003). Увеличение количества курсов неоадъювантной ХТ от шести до восьми циклов лечения у категории пациентов с недостаточной регрессией опухоли позволило у 13,0 % больных исследуемой группы достигнуть полного морфологического ответа в опухоли.

Таким образом, исследуемая группа лечения, объединившая в неоадъювантном периоде химиолучевую терапию и дополнительные курсы химиотерапии, демонстрирует статистически значимое преимущество по частоте полного клинического и морфологического патоморфоза в опухоли и соответственно высокие показатели регрессии стадии.

Хирургическое лечение – выполнение резекций R0, осложнения

Хирургическое лечение выполнено 394 больным. Успешность радикальной операции в значительной степени зависит от местной распространенности опухоли. Достоверно чаще резекции R0 выполнялись в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами лечения (98,7 % против 94,3 %, 92,4 %; p=0,030). В контрольных группах резекция R1 была ассоциирована с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки, составив частотный интервал 8,2 % – 10,5 %. Сохранение естественного замыкательного аппарата прямой кишки является приоритетным направлением клинической онкопроктологии, что непосредственно отражается на социально-психической и семейной адаптации, а также трудовой реабилитации пациентов. Проведенный сравнительный анализ определил, что достоверно чаще в исследуемой группе выполнялась резекция прямой кишки (29,5 % против 10,8 % и 20,5 %; p=0,005) и трансанальная эндоскопическая операция (4,0 % против 0 %; p=0,002), характеризующиеся наиболее выгодными функциональными результатами.

В исследовании послеоперационные осложнения зарегистрированы у 91 (23,1 %) пациентов (классификация Clavien – Dindo). Достоверных различий между исследуемой группой и контрольными группами не определено (20,1 % против 26,1 % и 24,2 % соответственно; p=0,521). Следовательно, дополнительные циклы неоадъювантной ХТ не увеличивают частоту послеоперационных осложнений.

Пациенты после cCRи pCR

Органосохраняющее лечение – современное направление в лечении больных, достигших полного клинического ответа, обусловленное развитием современных лечебных технологий. Выбор в пользу динамического наблюдения у пациентов с полным клиническим ответом подразумевает активный мониторинг, с осуществлением инструментального и клинического контроля, в условиях референсных центров при наличии опытной мультидис-

Таблица 3

Частота рецидивов рака прямой кишки у 410 больных исследуемой и контрольных групп лечения
Rectal cancer recurrence rate in 410 patients in the study and control treatment groups

Группа лечения	Медиана наблюдения (месяцы)	Количество больных	Рецидивы
Контрольная группа I (ХЛТ)	61,7	88	10 (11,36%)
Контрольная группа II (ХЛТ+кап+ОК)	71,5	158	17 (10,76%)
Исследуемая подгруппа IIIa (Консолидирующая ХТ)	61,1	105	5 (4,76%)
Исследуемая подгруппа IIIb («Сэндвич» лечение)	52,5	59	2 (3,39%)
Всего		410	34

Таблица 4

Частота метастазов рака прямой кишки у 410 больных исследуемой и контрольных групп лечения
Frequency of rectal cancer metastases in 410 patients in the study and control treatment groups

Группа лечения	Медиана наблюдения (месяцы)	Количество больных	Метастазы
Контрольная группа I (ХЛТ)	61,7	88	28 (31,82%)
Контрольная группа II (ХЛТ+ОК)	71,5	158	42 (26,58%)
Исследуемая подгруппа IIIa (Консолидирующая ХТ)	61,1	105	20 (19,05%)
Исследуемая подгруппа IIIb («Сэндвич» лечение)	52,5	59	10 (16,95%)
Всего		410	100

циплинарной команды врачей, имеющих клинический опыт оценки эффекта лечения. Особое внимание в отношении органосохраняющего лечения заслуживают два лечебных протокола: ХЛТ+CapOx (III группа), где частота сохранения прямой кишки составила 14,4 % и была достоверно выше (p<0,001) по сравнению с протоколом ХЛТ+ОК (группа II) (1,15 %) и ХЛТ (группа I), где подвергшихся органосохраняющему лечению пациентов не было.

Отдалённые результаты лечения

Локальные рецидивы

Одним из наиболее важных отдаленных показателей лечения больных МРРПК является частота локорегионарных рецидивов. Всего рецидивы в исследовании зарегистрированы у 34 (8,3 %) из 410 пациентов.

Частота рецидивов рака прямой кишки у больных исследуемой и контрольных групп лечения представлена в табл. 3.

Как видно из представленной табл. 4, в течение пяти лет наблюдения, достоверно реже рецидивы развивались у больных в исследуемой группе III по сравнению с контрольными группами лечения I и II (4,3 % против 11,4 % и 10,8 % соответственно; p=0,053). Сравнительный анализ пациентов в контрольных группах (I и II) лечения не определил достоверных различий (11,4 % против 10,8 % соответственно; p=0,884). При анализе лечебных подгрупп (IIIa и IIIb) исследуемой группы также не определено достоверных различий (4,8 % против 3,4 %; p=0,676), что свидетельствует о высокой эффективности обоих протоколов.

Отдаленные метастазы

Отдаленные метастазы в различные сроки после проведенного лечения диагностированы у 100 (24,4 %) из 410 больных. Из них у 12 (12,0 %) пациентов метастазы развились в сочетании с локорегионарным рецидивом.

Из 100 пациентов основной процент составили метастазы в печень – 43 (43,0 %), легкие – 28 (28,0 %), а также симультанное поражение печени и легких, которое встретились у 6 (6,0 %) больных. В другие органы (головной мозг, кости, надпочечник, брюшина, парааортальные, паховые лимфатические узлы и т.д.) метастазы встречались в меньшем количестве наблюдений. Все метастазы возникли при медиане прослеженности 20,9 мес (от 4 до 46 мес.).

Частота метастазов в исследуемой и контрольных группах больных представлена в табл. 4.

Как видно из данных представленной табл. 4, метастазы достоверно реже регистрировались у пациентов в группе III (18,3 %) по сравнению с группой I (31,8 %; p=0,015) и II (26,6 %; p=0,037). Достоверных различий между пациентами в группе I и II не определено (p=0,382). Анализ лечебных подгрупп исследуемой группы (IIIa и IIIb), не определил достоверных различий (19,1 % против 17,0 %; p=0,456), что также свидетельствует о высокой эффективности данных программ лечения.

Локальные рецидивы и отдаленные метастазы у пациентов с cCR

Из 16 пациентов с полным клиническим у 1 (6,3 %) больного после 9 мес наблюдения зарегистрирован локальный рост опухоли. В связи с этим была выполнена операция в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. При сроке наблюдения 48 мес дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса у этого больного не зарегистрировано. У 1 (6,3 %) больного на сроке наблюдения 15 мес был диагностирован солитарный метастаз в легкое, при этом локального роста первичной опухоли установлено не было. Этому больному была выполнена торакоскопическая резекция легкого. При сроке наблюдения за этим пациентов в течение 35 мес дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса не наблюдается. Другие пациенты находятся под наблюдением с регулярными контрольными осмотрами в нашем центре. При медиане наблюдения 36,5 мес прогрессирования опухолевого процесса не определено.

Выживаемость

Анализ выживаемости в изучаемых группах больных с диагнозом МРРПК является необходимым компонентом оценки достоинств и отрицательных сторон избранного метода.

Общая пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных представлена на рис.2.

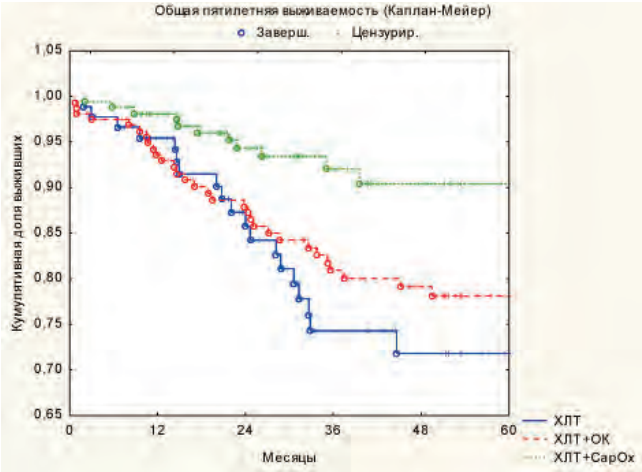


Рис.2. Общая пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных
Fig.2. Overall five-year survival in the study and control groups of patients

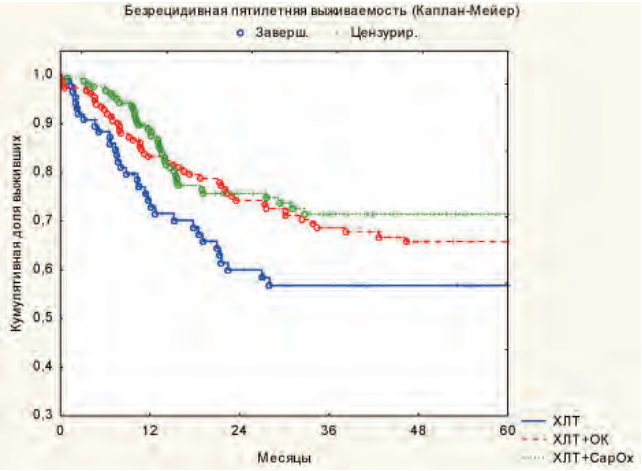


Рис.3.Безрецидивная пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных
Fig.3. Relapse-free five-year survival in the study and control groups of patients

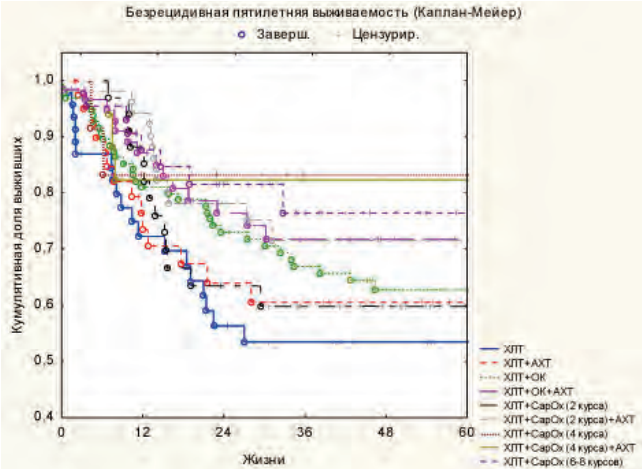


Рис.4. Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от примененной тактики лечения
Fig.4. Relapse-free five-year survival depending on the applied treatment tactics

Анализ приведенных данных свидетельствует о существенных отличиях показателей общей выживаемости между исследуемой и контрольными группами. Общая пятилетняя выживаемость у больных в группе III составила 90,5 %, тогда как у пациентов контрольных групп общая пятилетняя выживаемость составила: в группе I – 71,8 % и в группе II – 78,3 %. Преимущество по показателю общей выживаемости между пациентами исследуемой группы и контрольных групп лечения превышают 12 % и имеют достоверные различия (p=0,008). При сравнительном анализе общей пятилетней выживаемости у пациентов в группах I и II достоверных различий не определено (p=0,388).

Безрецидивная пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных показана на рис. 3. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов в изучаемых группах составила: III – 71,5 %, I – 56,9 % и II – 65,6 % соответственно. При сравнительном анализе наблюдается достоверное преимущество в показателях безрецидивной выживаемости у пациентов III группы по сравнению с группой I (p=0,012). Достоверных различий с группой II не определено (p=0,457). При анализе выживаемости в группах пациентов I и II достоверных различий не определено (p=0,081).

Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от примененной тактики лечения показана на рис. 4. Анализ представленных данных продемонстрировал, что у пациентов III группы с лечебной тактикой ХЛТ+CapOx (4 курса) пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 83,3 %. У пациентов с ХЛТ+CapOx (2 курса) – 59,9 %, с ХЛТ – 53,5 %, с ХЛТ+ОК – 62,9 %. Межгрупповой сравнительный анализ определил наличие достоверных различий между пациентами с лечебной тактикой ХЛТ+CapOx (4 курса) по сравнению с ХЛТ+CapOx (2 курса) (p=0,052), с I группой (p=0,028), со II группой (p=0,053).

У пациентов III группы с лечебной тактикой ХЛТ+CapOx+(4 курса) АХТ пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 82,4 %. При ХЛТ (Iгруппа) +АХТ – 60,7 %, ХЛТ+ОК (II группа)+АХТ – 71,7 % и ХЛТ+CapOx (III группа) (2 курса)+АХТ – 71,8 %. Межгрупповой анализ не определил наличие достоверных различий между лечебными тактиками с ХЛТ+CapOx (III группа) (4 курса)+АХТ по сравнению с ХЛТ (I группа)+АХТ (p=0,091), с ХЛТ+ОК (II группа)+АХТ (p=0,301) и с ХЛТ+CapOx (III группа) (2 курса) +АХТ (p=0,097). Однако несмотря на отсутствие статистических различий, отмечается увеличение безрецидивной выживаемости на 10,5 %. У пациентов с ХЛТ+CapOx (III группа) (6 – 8 курсов лечения) пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 76,8 %. Достоверных различий с пациентами ХЛТ+CapOx (III группа) (4 курса) ± АХТ не определено (p=0,367).

Обсуждение

Одним из этапов стандартизованного лечения пациентов МРРПК является пролонгированная ХЛТ, которая показала свою эффективность в обеспечении приемлемого локального контроля болезни, однако без желаемого системного контроля. Целью попытки профилактики отдаленного метастазирования послужило внедрение АХТ, что и по настоящее время входит в рекомендации и стандарты лечения во многих странах [1]. Однако имеются работы, в которых показано, что назначение адъювантной ХТ не приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости. В исследовании **EORTC 22921** на анализе 1011 пациентов с МРРПК было показано отсутствие достоверности в 10-летней общей выживаемости (51,8 % против 48,4 %, p=0,32) и 10-летней безрецидивной выживаемости (47 % против 43,7 %, p=0,29) для группы с назначением АХТ с применением 5ФУ и группы наблюдения соответственно [2]. Похожие данные представлены в итальянском исследовании **I-CNR-RT**, в котором 655 пациентов были разделены на 2 группы – с проведением предоперационной ХЛТ, хирургическим вмешательством и/без проведением 6 курсов адъювантой ХТ 5ФУ. Достоверных различий в 5 летней общей выживаемости получено не было (70 % против 69 %, p=0,772), как и не было различий в частоте отдаленного метастазирования (по 20 % в обеих группах) [3]. Однако при анализе этих исследований было показано, что лишь 43 – 60 % завершили назначенный им курс адъювантной ХТ. Данное обстоятельство могло быть вызвано различными причинами – наличием временной сформированной илеостомы, послеоперационными осложнениями, высокой токсичностью и плохой толерантностью к лекарственным препаратам.

Дальнейшее добавление оксалиплатина в схемы адъювантной ХТ показало свое преимущество в ряде работ. Немецкое рандомизированное **CAO/ARO/AIO-04** исследование при анализе более 1200 пациентов продемонстрировало, что добавление оксалиплатина привело к увеличению трехлетней безрецидивной выживаемости у 76 % пациентов по сравнению с 71 % в группе без его добавления (p=0,03) [4]. В исследовании **ADORE** пациенты рандомизировались на 2 группы АХТ – с применением 5ФУ или FOLFOX. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе FOLFOX

составила 76,5 % по сравнению с 63 % в группе 5ФУ (p=0,047) [5]. Однако в исследовании **PETACC-6**, проанализировано 1094 пациента, в котором одной группе в качестве АХТ назначался капецитабин в монорежиме, другой – капецитабин с оксалиплатином. Разницы в трехлетней безрецидивной выживаемости получено не было (76,5 % против 75,4 %, p=0,774) [6]. И если снижение смертности на 25–30% было продемонстрировано для пациентов с III стадией болезни, то сходных данных для II стадии получено не было, для пациентов же со стадией ypTis–T0N0 их не было и вовсе, по сообщению Hu et al [7].

Проблема «незаконченности» полного цикла АХТ привела к попыткам усиления неоадъювантного режима, используя сочетание пролонгированной ХЛТ с различными вариантами применения ПХТ в режимах индукции, консолидации и «сэндвич» перед хирургическим вмешательством. Ожидаемыми преимуществами такого подхода явилось снижение местной распространенности первичной опухоли (downstaging), ранняя профилактика генерализации опухолевого процесса, а также отказ от послеоперационной ХТ. Эффективность и безопасность индукционной ХТ была продемонстрирована в испанском исследовании **GCR-3 trial**, в котором пациенты были рандомизированы на две группы – первая получала пролонгированный курс ХЛТ с последующим выполнением тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) и проведение 4 курсов АХТ в режиме CapOX, вторая – 4 курса индукционной ХТ в режиме CapOX с последующей ХЛТ и ТМЕ. Различий в достижении пятилетней общей выживаемости (78 % против 75 %, p=0,79), частоты местных рецидивов (2 % против 5 % p=0,61), отдаленному метастазированию (21 % против 23 %, p=0,79) и достижению полного лечебного патоморфоза (pCR) (13 % против 14 %, p=0,94) получено не было. При этом в группе индукционной ХТ отмечен более низкий уровень токсичности и лучшая переносимость всего цикла лечения [8].

В рандомизированном немецком исследовании 2 фазы **CAO/ARO/AIO-12 trial** сравнивалась эффективность индукционной и консолидирующей ХТ. Пациенты были разделены на 2 группы – в первой группе в качестве индукционной ХТ проводилось 3 курса ХТ в режиме FOLFOX, далее пролонгированный курс ХЛТ, во второй группе 3 курса ХТ проводились после ХЛТ. Токсичность 3/4 степени, а также частота достижения полного лечебного патоморфоза (25 % против 17 %) в группе с консолидирующей терапией была выше.

Ряд проспективных рандомизированных исследований, проводящихся в настоящий момент, также направлены на определение оптимальных подходов к назначению неоадъювантной терапии в том или ином режиме. Одним из таких является исследование **KONCLUDE**: пациенты рандомизируются на две группы – в первой проводится пролонгированная ХЛТ с последующим выполнением ТМЕ и далее 8 курсов ПХТ по схеме FOLFOX, во второй – ХЛТ с последующим проведение 3 курсов консолидирующей ПХТ по схеме FOLFOX, затем выполнение ТМЕ и далее 5 курсов адъювантой ПХТ по той же схеме. Основными конечными точками исследования выбраны: достижение полного лечебного патоморфоза и трехлетняя безрецидивная выживаемость [9].

Теоретически оба подхода имеют свои достоинства и недостатки. Индукционная ХТ позволяет раньше начать профилактику диссеминации опухолевого процесса и обладает неплохой переносимостью, особенно в условиях ранее не проведенного лечения. С другой стороны, индукционная ХТ может ухудшить переносимость дальнейшей ХЛТ, и, по некоторым работам, снизить эффективность лучевой терапии за счет индукции репопуляции радиорезистентных клеток [10]. Консолидирующая терапия лишена этих недостатков, однако ее переносимость после ХЛТ может быть существенно хуже.

В этой связи применение методики «сэндвич» может позволить избежать недостатков обоих методов, при этом сохранив преимущества – достижение downstaging, pCR и приемлемого профиля токсичности. В 2014 г. Y. Gao et al. представили данную концепцию в своей работе, объединив индукционную и консолидирующую ХТ. В исследование был включен 51 пациент. Больные на 1-м этапе получали 1 курс индукционной ХТ в режиме CapOx, затем пролонгированный курс ХЛТ (СОД 50 Гр) в течение 5 нед. с модифицированным режимом CapOx, затем 1 курс консолидирующей ХТ в режиме CapOx. Хирургическое лечение выполнялось через 6 – 8 нед. после завершения ЛТ. Среди 45 пациентов, перенесших тотальную мезоректумэктомию, полный лечебный патоморфоз зарегистрирован у 19 (42,2 %) пациентов, значительная регрессия опухоли – у 37 (82,2 %). В предварительном отчете авторы показали, что неоадъювантная sandwich-терапия хорошо переносится и эффективна с точки зрения достижения полного лечебного патоморфоза и регрессии опухоли [11].

Другим направлением в интенсификации неоадъювантного режима были применение таргетных препаратов в период облучения и увеличение суммарной поглощенной дозы облучения, что не продемонстрировало достоверного увеличения частоты лечебного патоморфоза и улучшения онкологических результатов, а из негативных факторов было отмечено увеличение токсичности и частоты специфичных послеоперационных осложнений [12].

В связи с этим, для нашего исследования мы выбрали группу ХЛТ с/без добавления оксалиплатина с последующим выполнением ТМЕ и исследуемую группу, которая была поделена на группу с консолидирующей и «сэндвич»-терапией. АХТ в изучаемых группах проводилась согласно рекомендациям на период проведения лечения. Комплексное лечение, объединившее в неоадъювантном периоде ХЛТ и дополнительные последовательные курсы ХТ, продемонстрировало достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов (4,3 % против 11,4 %, 10,8 %; p=0,032), отдаленных метастазов (18,3 % против 31,8 %, 26,6 %; p=0,037), за счет чего достигнуто увеличение пятилетней общей выживаемости до 90,5 % по сравнению с контрольными группами (71,8 %, 78,3 %; p=0,008). Частота клинически значимой токсичности в исследуемой группе составила 23,6 %, что достоверно выше, чем в группе с ХЛТ (11,2 %; p=0,010). При этом анализ больных в лечебных подгруппах с консолидирующей и «сэндвич»-терапией в отношении частоты преобладания побочных эффектов лечения не определил статистически значимых различий (60,3 % против 62,7 %; p=0,768).

Важным критерием эффективности приведенных выше подходов к лечению была высокая частота достижения полного лечебного патоморфоза. В свою очередь, лечебный патоморфоз в опухоли рассматривается как один из важных предикторов ранней оценки эффективности неоадъювантного лечения. Полный лечебный патоморфоз в опухоли коррелирует с низким уровнем местного рецидивирования, отдаленного метастазирования и улучшением выживаемости [13]. Эффективность консолидирующей и «сэндвич»-терапии в нашем исследовании подтверждена показателями полного клинического ответа (12,8 % против 0 %, 0,63 %; p<0,001) и полного лечебного патоморфоза в опухоли (17,5 % против 8,0 %, 8,3 %; p=0,021). Значительно чаще полный клинический ответ (21,2 % против 7,14 %; p=0,008) и полный лечебный патоморфоз (38,7 % против 13,5 %; p=0,003) регистрировался после ХЛТ в сочетании с четырьмя неоадъювантными курсами ХТ по сравнению с двумя циклами лечения.

Так, в ряде случаев достижение полного клинического ответа может позволить воздержаться от хирургического лечения. Полученные нами результаты схожи с литературными данными. В нашем исследовании у 16 пациентов исследуемой группы по достижении полного ответа была избрана тактика watch and wait, и по настоящее время они находятся под динамическим наблюдением [14]. Из них у 1 (6,3 %) больного после 9 месяцев наблюдения зарегистрирован локальный рост опухоли, что потребовало выполнения хирургического вмешательства. Шести больным исследуемой группы удалось выполнить органосохранное лечение в объеме ТЕМ (трансанальная микрохирургия), данные пациенты также находятся под динамическим наблюдением без признаков возврата заболевания.

Частота полного ответа в опухоли может быть связана как с дополнительными курсами ХТ, так и с удлинением интервала между окончанием лучевой терапии и выполнением операции. Метаанализ, проведенный в 2016 г. по 13 исследованиям (3584 пациента), продемонстрировал, что более длительный интервал ожидания после ХЛТ (более 6 – 8 нед.) увеличивает частоту полного лечебного патоморфоза на 6 % – с 13,7 % до 19,5 % (p<0,0001) с аналогичными исходами и частотой осложнений [15]. Средний интервал времени между операцией и окончанием лучевой терапии в нашем исследовании в контрольных группах составил 7,1–7,7 нед., в исследуемой группе – 14,6 нед.

Преимуществом нашего исследования явилось интегрирование неоадъюватной ПХТ в классическую программу комбинированного лечения больных МРРПК с хорошими результатами переносимости и безопасности, а также достижением оптимальных показателей значимого лечебного патоморфоза и полного клинического ответа, что в свою очередь привело к повышению частоты сфинктеро- и органосохраняющих вмешательств, а в ряде случаев позволило воздержаться от хирургического лечения, что несомненно отразилось на качестве жизни пациентов. Также к неоспоримым преимуществам исследования можно отнести тот факт, что данный подход ранее не применялся в клинической практике на территории Российской Федерации. К недостаткам нашего исследования можно отнести небольшое число пациентов исследуемой группы, что требует дальнейшего набора и анализа материала.

Заключение

Лечение МРРПК эволюционирует и претерпевает значительные изменения. Смещение акцента на усиление неоадъювантного воздействия на опухоль и усовершенствование подходов к режимам лекарственной терапии позволили значительно увеличить безрецидивную выживаемость у данной категории пациентов. Дальнейшее изучение оптимального сочетания химио- и химиолучевого лечения, а также факторов, позволяющих усиливать эффекты каждого из этих составляющих, позволит улучшить не только отдаленные результаты лечения данной категории пациентов, но и, несомненно, повысить качество их жизни.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 5. P. 47–55 Radiation therapy

Role of Intensification of Neoadjuvant Treatment of Patients with Locally Expanded Rectal Cancer

A.V. Polynovsky[1], D.V. Kuzmichev[1], Z.Z. Mamedli[1], S.I. Tkachev[1], M.V. Chernykh[1], Yu.E. Suraeva[2], Zh.M. Madyarov[1], A.A. Aniskin[2], E.S. Kolobanov [3]

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

[2]Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

[3]PET-Technology, Podolsk, Moscow Region, Russi

Contact person: Andrey Vladimirovich Polynovsky: polynovskiy@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To improve the effectiveness of treatment of patients with locally advanced rectal cancer (LARC) stage $T_{3(MRF+)-4}N_{0-2}M_0$ by developing a new strategy of therapy.

Material and methods: The study included 414 patients with LARC. Control group I included 89 patients who underwent neoadjuvant CRT 52–56 Gy with capecitabine. Control group II included 160 patients, underwent neoadjuvant CRT 52–56 Gy with capecitabine and oxaliplatin once a week, during the course of RT. Study group III - 165 patients. This group combined neoadjuvant CRT 52–56 Gy with capecitabine and additional consecutive courses of chemotherapy (CT) in the CapOx mode. This group, depending on the variant of chemotherapy, was divided into 2 subgroups: subgroup IIIa included 106 patients with consolidating CT (after CRT); subgroup IIIb included 59 patients who underwent "sandwich" treatment. Therapy consists of conducting 1 or 2 courses of induction CT (up to CRT) in the CapOx mode and 1 or 2 courses of consolidating CT in the CapOx mode with an interval of 7 days. In the interval between the courses of drug therapy, prolonged CRT was performed. According to the results of the control examination, further treatment tactics were determined.

Results: IComplete therapeutic pathomorphosis in the tumor was significantly more frequently registered in patients in the study group III (17.5 %; p=0.021) compared to the control groups: in I – 8.0 % and II – 8.3 %. In total, relapses in the study were registered in 34 (8.3 %) of 410 patients. A comparative analysis of patients in the control groups (I and II) of treatment did not determine significant differences in the development of relapses (11.4 % vs. 10.8 %, respectively; p=0.884). When analyzing the subgroups (IIIa and IIIb) of the study group, there were also no significant differences in the development of relapses (4.8 % vs. 3.4 %; p=0.676). In the present study, long-term metastases at various times after treatment were diagnosed in 100 (24.4 %) of 410 patients. All metastases occurred at a median follow-up of 20.9 months (4 to 46 months). Metastases were significantly less frequent in patients in group III (18.3 %) compared to group I (31.8 %; p=0.015) and II (26.6 %; p=0.037). There were no significant differences between patients in group I and II (p=0.382). The analysis of the treatment subgroups of the study group (IIIa and IIIb) did not determine significant differences in the development of metastases (19.1 % vs. 17.0 %; p=0.456). The overall five-year survival rate in patients in group III was 90.5 %, in group I – 71.8% and in group II – 78.3%. Five-year relapse-free survival in patients in the study groups was: III – 71.5%, I – 56.9% and II – 65.6%, respectively.

Conclusion: The shift in the focus on strengthening the neoadjuvant effect on the tumor and the improvement of approaches to drug therapy regimens allowed to significantly increase the relapse-free survival in this category of patients.

Key words: *locally advanced rectal cancer, chemo radiotherapy, induction chemotherapy, consolidation chemotherapy, sandwich therapy*

For citation: Polynovsky AV, Kuzmichev DV, Mamedli ZZ, Tkachev SI, Chernykh MV, Suraeva YuE, Madyarov ZhM, Aniskin AA, Kolobanov ES. Role of Intensification of Neoadjuvant Treatment of Patients with Locally Expanded Rectal Cancer**.** Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(5):50-58.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-50-58

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/ REFERENCES

1. Jung K., Kim H., Park J., et al. Adjuvant Chemotherapy after Neoadjuvant Chemoradiation and Curative Resection for Rectal Cancer: is it Necessary for All Patients? // J. Surgical Oncology. 2015. V.111, No. 4. P. 439-444.
2. Bosset J.-F., Calais G., Mineur L., et al. Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy after Preoperative Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: Long-Term Results of the EORTC 22921 Randomised Study // Lancet Oncol. 2014. V.15, No. 2. P. 184–190.
3. Sainato A., Cernusco Luna Nunzia V., Valentini V., et al. No Benefit of Adjuvant Fluorouracil Leucovorin Chemotherapy after Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cancer of the Rectum (LARC): Long Term Results of a Randomized Trial (I-CNR-RT) // Radiother Oncol. 2014. V.113, No. 2. P. 223–229.
4. Rödel C., Graeven U., Fietkau R., et al. Oxaliplatin Added to Fluorouracil-Based Preoperative Chemoradiotherapy and Postoperative Chemotherapy of Locally Advanced Rectal Cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 Study): Final Results of the Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial // Lancet Oncol. 2015. V.16, No. 8. P. 979–989.
5. Hong Y.S., Nam B.-H., Kim K.-P., et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucov-Orin Versus Fluorouracil and Leucovorin as Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer after Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): an Open-Label, Multicentre, Phase 2, Randomised Controlled Trial // Lancet Oncol. 2014. V.15, No. 11. P. 1245–1253.
6. Schmoll H.J., Stein A., Hofheinz R.D., et al. Preoperative Chemoradiotherapy and Postoperative Chemotherapy with Capecitabine and Oxaliplatin vs. Capecitabine Alone in Locally Advanced Rectal Cancer: Final Analyses // Ann. Oncol. 2016. V.27 (suppl 6). Available at: https://academic.oup.com /annonc/article/ 27/suppl _ 6/467PD/2799263 Last Accessed November 21, 2019.
7. Hu X., Li Y.-Q., Li Q.-G., Ma Y.-L., Peng J.-J., Cai S.-J. Adjuvant Chemotherapy Seemed not to Have Survival Benefit in Rectal Cancer Patients with YpTis-2N0 after Preoperative Radiotherapy and Surgery from a Population-Based Propensity Score Analysis // Oncologist. 2019. V.24, No. 6. P. 803–811.
8. Fernandez-Martos C., Garcia-Albeniz X., Pericay C., et al. Chemoradiation, Surgery and Adjuvant Chemotherapy Versus Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation and Surgery: Long-Term Results of the Spanish GCR-3 Phase II Randomized Trial // Ann. Oncol. 2015. V.26, No. 8. P. 1722–1728.
9. Kim C.W., Kang B.M., Kim I.Y., et al. Korean Society of Coloproctology (KSCP) Trial of CONsolidation Chemotherapy for Locally Advanced Mid or Low Rectal Cancer after Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy: a Multicenter, Randomized Controlled Trial (KONCLUDE) // BMC Cancer. 2018. V.18, No. 1. P. 538.
10. Glynne-Jones R., Grainger J., Harrison M., et al. Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Preoperative Chemoradiation or Radiation in Rectal Cancer: Should We Be More Cautious? // Br. J. Cancer. 2006. No. 94. P. 363-371.
11. Gao Y.H., Lin J.Z., An X. et al. Neoadjuvant Sandwich Treatment with Oxaliplatin and Capecitabine Administered Prior to, Concurrently with, and Following Radiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: a Prospective Phase 2 Trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014. V.90, No. 5. P. 1153–1160.
12. Landry J.C., Feng Y., Prabhu R.S., et al. Phase II Trial of Preoperative Radiation with Concurrent Capecitabine, Oxaliplatin, and Bevacizumab Followed by Surgery and Postoperative 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin (FOLFOX), and Bevaci-zumab in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: 5-Year Clinical Outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204 // Oncologist. 2015. V.20, No. 6. P. 615-616.
13. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V., et al. Long-Term Outcome in Patients with a Pathological Complete Response after Chemoradiation for Rectal Cancer: a Pooled Analysis of Individual Patient Data // Lancet Oncol. 2010. V.11, No. 9. P. 835-844.
14. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W., Sabbaga J., Ribeiro U.Jr., Silva e Sousa A.H.Jr., Campos F.G., Kiss D.R., Gama-Rodrigues J. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy: Long-Term Results // Ann. Surg. 2004. V.240, No. 4. P. 711–717. Discussion 717-718.
15. Petrelli F., Sgroi G., Sarti E., et al. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-Analysis of Published Studies // Ann. Surg. 2016. V.263, No. 3. P. 458-464.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 05.03.2021. Принята к публикации: 29.04.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 05.03.2021. Accepted for publication: 29.04.2021.

М.В. Воронцова[1], А.А. Обрезан [2], А.Г. Обрезан [1,2]

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.

[1]АО «НОМЕКО», Санкт-Петербург

[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Контактное лицо: Обрезан Андрей Григорьевич: obrezan1@yandex.ru,

СОДЕРЖАНИЕ

• Реферат
• Введение
• Структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы в ходе естественного старения
• Методы исследования возрастных изменений миокарда и крупных сосудов, применяемые в клинической практике сегодня
• Потенциальные возможности методов ядерной медицины в диагностике возрастных изменений сердечно-сосудистой системы
• Заключение

Ключевые слова: *: ядерная кардиология, радионуклидная диагностика, возрастные изменения, сердечно-сосудистая, система, позитронно-эмиссионная томография*

Для цитирования: Воронцова М.В., Обрезан А.А., Обрезан А.Г. Потенциальные возможности методов ядерной медицины в диагностике возрастных изменений сердечно-сосудистой системы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.59–65.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-59-65

Сокращения:
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
МЖП – межжелудочковая перегородка
МРТ – магнито-резонансная томография
ОТС – относительная толщина стенок
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РФП – радиофармпрепарат
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССС – сердечно-сосудистая система
ТМД – тканевая миокардиальная допплерография
ФР – факторы риска
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

Реферат

В связи с увеличением среднего возраста населения планеты на первый план выходит проблема профилактики преждевременного старения и лечения возрастных заболеваний. Основным направлением в реализации этой цели является воздействие на ключевые молекулярные механизмы старения с целью подавления патологических процессов и активации защитных систем клетки и организма в целом. Для того чтобы решить эту грандиозную задачу, необходимо иметь в арсенале не только различные средства интервенций в процессы старения, но и диагностические методики, которые позволяли бы в полной мере верифицировать эти процессы и оценивать эффективность медицинских вмешательств.

Введение

В настоящее время наблюдается повышенный интерес научного сообщества в отношении старения сердечно-сосудистой системы [1]. В этой области сделано немало значимых открытий, как например, существование синдромов раннего (EVA-синдром) и супернормального (SUPERNOVA) сосудистого старения [2]. Изучены структурные и функциональные изменения сердечной мышцы, характерные для людей разных возрастных групп. С каждым годом уточняется роль отдельных факторов риска и клинических состояний, оказывающих прямое влияние на старение сердца. Также предприняты шаги к определению конкретного вклада последних в запуск и ускорение процессов возрастной перестройки миокарда и крупных сосудов. В различных исследованиях на данную тему принимают участие как условно здоровые, так и дебютировавшие различными заболеваниями лица.

Методы диагностики, применяемые для изучения последствий старения, имеют высокие показатели чувствительности и специфичности, а также доказанную клиническую ценность. Однако они по большей части являются рутинными методами практической медицины, такими как эхокардиография (ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) или КТ-ангиография. Проблема использования вышеупомянутых технологий в том, что они обнаруживают возрастные изменения на довольно поздних стадиях, отражая лишь результат старения и не обладая, по всей видимости, большой прогностической значимостью.

Перспективами в диагностике сердечно-сосудистого старения могут обладать радионуклидные методы исследования. Хотя они не характеризуются высоким пространственным разрешением, их отличительной чертой является высокая функциональность – то есть отражение физиологических и патофизиологических изменений, происходящих в организме на разных уровнях [3]. Такие возможности наводят на мысли о потенциальной ценности ядерных методов обследования для верификации структурных и функциональных изменений сердца и сосудов, ассоциированных с возрастом. На сегодняшний недостаточно научных работ по данной теме, что безусловно увеличивает интерес к развитию этого направления.

Структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы в ходе естественного старения

Возраст является одним из ключевых немодифицируемых факторов риска (ФР) в кардиологии, приводящих к развитию ряда заболеваний и смерти от них [4]. Точные

механизмы влияния возраста на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) раскрыты не полностью. Однако стали известны изменения структуры и функции сердца и крупных сосудов, происходящие с течением времени и без связи с ССЗ. Вместе с тем, пришло понимание того, что эти изменения снижают компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы (ССС), способствуя развитию болезней сердца [5].

Рассматривая возрастные изменения ССС, следует достаточно четко понимать, что нарушение структуры не всегда, хотя и очень часто, влечёт за собой нарушение функции. Так, например, имеются довольно противоречивые результаты об изменении массы миокарда и связанные с этим изменения систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Первоначально считалось, что масса миокарда ЛЖ значительно увеличивается с возрастом. Однако позже стало ясно, что эта закономерность была выявлена в общей популяции, в то время как в группе людей без ССЗ такая тенденция не наблюдалась. Подобные выводы были подтверждены рядом других ЭхоКГ и МРТ-исследований [6]. Поэтому в изучении старения и его последствий представляется более практичным уделять первостепенное внимание структурным изменениям, происходящим на тканевом и клеточном уровнях, которые зачастую наступают раньше, чем те или иные отклонения в функции органа.

Итак, имеющиеся результаты длительных клинических исследований показали, что при старении происходит ряд изменений, не связанных с присутствием ССЗ. Этими изменениями являются утолщение миокарда, эндокарда и створок клапанов, отложение в них кальция и амилоида, интерстициальный фиброз с развитием диастолической дисфункции ЛЖ [7]. Большой вклад в изучение возрастных изменений ССС внесло Балтиморское долгосрочное исследование по проблеме старения (Baltimore Longitudinal Study on Aging). В ходе проекта на протяжении более 50 лет проводилась регулярная оценка множества параметров у более чем 3 тыс. условно здоровых лиц в возрастном диапазоне от 20 до 96 лет. Исследование показало, что с возрастом происходит утолщение миокарда ЛЖ преимущественно в области межжелудочковой перегородки (МЖП), а также уменьшение его массы и длины, что характерно для концентрического ремоделирования миокарда [8].

Во многом развитие такого ремоделирования связано с интерстициальным фиброзом. У пожилых людей происходит накопление толстых коллагеновых волокон I типа, и уменьшение тонких волокон III типа. Такая перестройка неизбежно способствует повышению жесткости миокарда и снижению сократительной функции [9]. Также в сердце с течением времени отмечается отложение амилоида и кальция. У лиц старше 80 лет накопление амилоида в интерстиции субэндокардиального слоя левого предсердия выявляется более чем в 80 % случаев. Отложение амилоида у пожилых людей увеличивает риск развития нарушений проводимости, рестриктивной кардиомиопатии и сердечной недостаточности [10]. Кальций чаще всего откладывается по ходу проводящей системы сердца и на клапанном аппарате. Классические участки кальциноза у пожилых людей располагаются на митральном или аортальном клапане. Не исключается и сочетанное их поражение, что ощутимо увеличивает риск развития ССЗ [11].

Одним из наиболее важных изменений, происходящих во время старения, является накопление внутри кардиомиоцитов неразлагающегося пигмента липофусцина. Это приводит к повышенной чувствительности клеток к окислительному повреждению. Механизм действия окислительного стресса осуществляется через воспаление, которое приводит к повреждению тканей, а в дальнейшем – к повреждению ДНК и апоптозу [12]. Выявлена корреляция между количеством липофусцина и степенью повреждения митохондрий. Помимо этого, в «стареющих» кардиомиоцитах наблюдается снижение экспрессии фибриллярных белков – ламина А и С, участвующих в поддержании формы ядра [5]. Таким образом, специфические возрастные изменения сердца происходят хотя и без влияния ССЗ, однако точно увеличивают вероятность возникновения последних. Процессы структурного изменения миокарда начинаются на клеточном уровне, что задаёт определённые условия для проведения их своевременной или даже ранней предиктивной диагностики.

Возрастные изменения сосудов в каком-то смысле сходны с таковыми изменениями сердца. В процессе старения происходит расширение диаметра аорты, утолщение стенок артерий и повышение их жесткости [13]. Само собой, это приводит к изменению функции сосудов и увеличению суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР). Патоморфологическим субстратом старения сосудов является артериосклероз – возраст-зависимый процесс, который характеризуется постепенным уменьшением в сосудистой стенке содержания эластина и повышением содержания коллагена. Данный процесс может приводить к поражению артериальной стенки двух типов. Первый тип заключается в фиброзно-мышечной пролиферации интимы и называется гиперпластическим. Во втором типе преобладает осаждение аморфного материала в стенке артериол, так называемый, «гиалиновый тип» [14]. И тот и другой варианты могут дополнительно сопровождаться инфильтрацией сосудистой стенки гладкими миоцитами и отложением в ней кальция, приводя к ещё большему повышению ригидности артерий. Помимо молекулярно-клеточных нарушений страдает гомеостатическая функция сосудов. Возрастает продукция ингибитора активатора плазминогена-I, что способствует повышенному тромбообразованию. Также увеличивается выработка сосудосуживающих факторов роста, таких как ангиотензин II и эндотелин, при одновременном снижении секреции сосудорасширяющих – оксида азота и простациклина [15]. Все эти нарушения в конечном итоге приводят к стойкой эндотелиальной дисфункции, которая значимо влияет на восстановительные способности клеток сосудистой стенки [16]. В рамках эндотелиальной дисфункции снижение экспрессии CD34 можно рассматривать как маркер старения. Уменьшение экспрессии гликопротеина CD34 клетками эндотелия связано с повышением концентрации агглютинин-I-лектура и эндогенной щелочной фосфатазы – основных активаторов процесса воспаления у пожилых людей [17]. Своевременно идентифицировать вышеперечисленные изменения представляется довольно сложной задачей, не имеющей на данный момент однозначного решения.

Следует отметить, что описанные возрастные изменения ССС являются лишь основной частью того, что происходит в процессе старения. Этот процесс является многокомпонентным и до недавнего времени воспринимался врачебным сообществом недостаточно глубоко. С появлением научно обоснованных данных о конкретных механизмах старения и их «участниках», а также о взаимосвязи этих «участников» между собой, к врачам и ученым пришло некое переосмысление процесса старения, а также осознание возможности потенциального влияния на него [18].

Теперь предполагают, что в ближайшее время сердечно-сосудистое старение может быть замедлено или полностью изменено [19]. Однако, чтобы эффективно влиять на процессы старения, важно научиться своевременно диагностировать их отдельные компоненты, реализующиеся ещё на молекулярно-клеточном, а не на органно-

тканевом уровне. Необходим поиск или создание таких методов диагностики, которые позволяли бы с высокой точностью оценивать изменения строения, функции и метаболизма клеток. На данный момент таким потенциалом в большей мере обладают методы ядерной медицины, такие как перфузионная сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и некоторые другие [20]. Представляется полезным более широкое их применение в направлении изучения возраст-зависимых изменений ССС и накопление достаточного количества достоверных данных о старении сердца и сосудов.

Методы исследования возрастных изменений миокарда и крупных сосудов

В настоящий момент мы имеем достаточно широкий диагностический арсенал для того, чтобы верифицировать изменения ССС, произошедшие в процессе старения. В диагностике возрастных изменений миокарда большую роль сыграли ультразвуковые методы исследования, в частности, эхокардиография. Опубликованные результаты крупного ЭхоКГ-исследования продолжительностью в 16 лет с участием 4062 пациентов показали, что с возрастом сердце подвергается ремоделированию, в частности, происходит увеличение толщины стенок ЛЖ, уменьшение размеров полости ЛЖ и его объемов на фоне сохранения или повышения систолической функции ЛЖ [21]. В оценке ремоделирования миокарда методом ЭхоКГ также имеет значение определение относительной толщины стенок (ОТС), которая определяется как отношение суммы толщины задней стенки ЛЖ и толщины МЖП к конечному диастолическому размеру ЛЖ. С возрастом наблюдается увеличение ОТС на фоне нормальных значений индекса массы миокарда ЛЖ, что подтверждает формирование концентрического ремоделирования миокарда при старении. Наличие такого ремоделирования достоверно связано с повышением риска развития ССЗ и смертности [22].

Ещё одним ультразвуковым методом оценки возрастных изменений является тканевая миокардиальная доплерография (ТМД). По некоторым данным, ТМД имеет ряд преимуществ перед традиционной ЭхоКГ. Данная методика основана на определении скорости движения миокарда вдоль продольной оси в области фиброзных колец клапанов и в сегментах желудочков. ТМД-спектр состоит из систолического (S′) и диастолических (E′ и A′) пиков. Пик E′ соответствует раннему диастолическому наполнению ЛЖ, а пик A′ – систоле предсердий. Значения исследуемых параметров не зависят от частоты сердечных сокращений, фракции выброса и преднагрузки ЛЖ. Это позволяет использовать ТМД для оценки истинного состояния активного расслабления миокарда. Как и параметры митрального потока, показатели ТМД зависят от возраста. Показатель E′ более чувствителен к нарушению релаксации ЛЖ, чем параметры митрального потока. Скорость E′ имеет наиболее сильную отрицательную и независимую связь с возрастом, поэтому может быть использована в качестве маркера возраст-ассоциированного изменения диастолической функции ЛЖ [23].

Таким образом, ультразвуковые методы исследования представляют ценность для диагностики структурных и функциональных изменений миокарда, ассоциированных со старением. Однако вопрос отделения истинно возрастных изменений от изменений, происходящих под влиянием факторов риска или ССЗ, остаётся открытым. Для его решения необходимо продолжение многолетних фундаментальных исследований, имеющих разнообразные дизайны и цели в отношении сравнения различных групп испытуемых.

Также для верификации клинических состояний, являющихся следствием естественного старения, может быть использована МРТ сердца и крупных сосудов. В исследовании J. Eng et al при помощи МРТ был сделан ряд наблюдений за возрастным ремоделированием миокарда у лиц обоих полов в возрасте 54–94 лет, не имевших в анамнезе ССЗ. По прошествии декады было отмечено увеличение массы миокарда ЛЖ у мужчин и незначительное её снижение у женщин. Однако наряду с продольным увеличением массы миокарда у мужчин наблюдалось её поперечное уменьшение. У обоих полов уменьшались конечный диастолический и ударный объёмы. Подобные изменения описываются как вышеупомянутое концентрическое ремоделирование миокарда, свойственное пожилым людям [24].

Для исследования возрастных изменений сосудистого русла все чаще используют контурный анализ пульсовой волны, выполняемый с помощью фотоплетизмографии. Последние исследования говорят о том, что в данной методике заложен большой потенциал для диагностики старения сосудов. «Золотым стандартом» на сегодня является анализ скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке от общей сонной до бедренной артерии. На основании результатов многоцентрового исследования были установлены нормальные и референсные значения показателя СРПВ для каждого возрастного диапазона среди условно здоровых лиц, не имеющих ФР [25]. Большое проспективное когортное исследование подтвердило увеличение СРПВ с течением времени у обоих полов. Было показано, что систолическое артериальное давление имеет значительное влияние на величину СРПВ, существующее даже в предгипертензивном диапазоне [26]. Однако некоторые показатели фотоплетизмографии, в частности возрастной индекс позволяют более точно оценить параметры жёсткости сосудистой стенки, без связи её с повышением артериального давления [27].

Нельзя забывать и о циркулирующих в крови биомаркерах, имеющих достоверную связь с паспортным возрастом человека. Одной из наиболее просто определяемых молекул является С-реактивный белок. Он признан многими учеными как маркёр здорового старения из-за его связи с хроническим асептическим воспалением [28]. Предсердный натрий-уретический пептид (BNP), помимо своих предиктивных свойств в отношении прогноза хронической сердечной недостаточности, также является маркером старения человека. По всей видимости, эта связь реализуется через присутствие в тканях ССС амилоида старческого типа, формирующегося из молекул BNP [29].

Одним из ключевых на сегодня маркёров старения признана длина лейкоцитарных теломер [30]. Теломеры представляют собой повторяющиеся последовательности ДНК (TTAGGG), расположенные на концах хромосом, которые защищают ДНК от повреждения. Длина теломер постепенно укорачивается в соматических клетках с увеличением числа клеточных делений. Когда теломеры становятся критически короткими, клетка теряет способность к реплицированию и входит в клеточное старение [31].

Потенциальные возможности методов ядерной медицины в диагностике возрастных изменений сердечно-сосудистой системы

В начале 21 века бурно развивались такие анатомические методы лучевой диагностики, как эхокардиография, рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Однако этим методам так и не удалось достичь возможностей, предоставляе-

мых сегодня эмиссионной томографией. Во-первых, методы радионуклидной диагностики концептуально предлагают универсальную парадигму неинвазивной визуализации – отслеживание кинетики и специальных химических соединений с радиоактивной меткой радиофармпрепаратов (РФП). В отличие от других лучевых методов, получающих косвенную информацию о структуре и функции органа, радионуклидная диагностика основана на физиологических и биохимических процессах, протекающих в организме, и максимально приближена к ним. Во-вторых, список используемых соединений и радиоактивных меток постоянно увеличивается, что приводит к прогрессивному расширению возможностей этих методов визуализации. В-третьих, субъективная оценка планарных сцинтиграмм, имевшая место прошлом, в настоящее время уступает точной, воспроизводимой, количественной, стандартизированной оценке томографических изображений [20].

Все эти положения полностью применимы и для более специализированного направления радионуклидной диагностики – ядерной кардиологии. Ядерная кардиология – это совокупность высокоточных, неанатомических, физиологических методов визуализации сердца и крупных сосудов. Использование различных РФП позволяет изучить несколько патофизиологических механизмов развития ССЗ *in vivo*. С помощью методов ядерной кардиологии можно также визуализировать, оценивать и корректировать физиологические эффекты проводимой терапии на клеточном и биохимическом уровне. Из всех применений ядерной медицины в кардиологии перфузионная сцинтиграфия миокарда с помощью меченных технецием-^{99m} радиофармпрепаратов, синхронизированная с электрокардиограммой (Gated-SPECT), является наиболее распространенным исследованием в клинической практике.

Таким образом, методы ядерной кардиологии по своей значимости не только не уступают таким методам инструментального исследования, как эхокардиография, рентгеноконтрастная ангиография, магнитно-резонансная томография, но и во многих направлениях превосходят последние [32].

Имея такие возможности, которые предоставляют радионуклидные методы диагностики, можно исследовать ключевые изменения, происходящие в ССС в процессе старения. Эти изменения неизбежно ведут к развитию ССЗ, усугубляя действие различных факторов риска. Многие специалисты рассматривают сердечно-сосудистое старение как субклинически текущее ССЗ, поскольку эти процессы имеют общие пути патогенеза и характеризуются сходными структурно-функциональными изменениями [33]. С клинической точки зрения это не совсем верно, однако использовать РФП как основу для диагностики возрастных изменений представляется возможным.

Так, например, благодаря ядерным методам исследования возможна неинвазивная оценка отложения амилоида в тканях миокарда. Речь идёт, прежде всего, о накоплении «старческого» амилоида типов ATTR и AANF. Последние являются не только признаками естественного старения сердца, но и предвестниками таких грозных клинических состояний, как рестриктивная кардиомиопатия, сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть. За последние 20 лет было предпринято множество попыток создания РФП на основе соединений, тропных к компонентам амилоидных инфильтратов. Первые попытки позволяли достаточно точно выявлять системный амилоидоз по накоплению РФП в печени, почках, селезенке и костном мозге. Для этого использовались меченный йодом-123 сывороточный амилоид-P (SAP) и ^{99m}Tc-апротинин (ингибитор сериновых протеаз), однако эти РФП оказались абсолютно неэффективными в отношении накопления в миокарде.

Совершенно иначе проявили себя меченые производные фосфатов. Первым своё накопление в амилоиде показал ^{99m}Tc-дифосфонат, на основе которого позже были созданы более удачные РФП. Ими явились ^{99m}Tc-пирофосфат (PYP), широко используемый в России, и несколько производных дифосфонатов: ^{99m}Tc-метилен-дифосфонат (MDP), ^{99m}Tc-гидрокси-метилен-дифосфонат (HDP) и ^{99m}Tc-3,3-дифосфоно-1,2-пропано-карбоксиловая кислота (DPD), используемые в основном в Европе. Среди перечисленных РФП наиболее изучен в качестве маркера амилоидоза сердца ^{99m}Tc-DPD. Более того, в исследованиях с DPD было показано, что его накопление в миокарде специфично именно для ATTR-амилоидоза [10, 34].

Ещё одной точкой приложения ядерных методов в диагностике старения сердца и сосудов является визуализация накопления кальция. Процесс возрастного кальциноза может затрагивать разные участки ССС, поэтому представляется возможным его оценка как в миокарде, так и в сосудах крупного/среднего калибра. Такую оценку, предположительно, можно провести с помощью $Na^{18}F$ или аналогичных ему РФП, подходящих для подобных целей. Благодаря тропности $Na^{18}F$ к микрокальцинатам атеросклеротической бляшки удается визуализировать кальциевые депозиты и верифицировать бляшки, обладающие повышенной склонностью к разрыву [35]. Кроме того, ПЭТ / КТ с использованием ^{18}F-NaF позволяет различать области макро- и микрокальцификации. Молекулярная визуализация помогает диагностировать кальциноз на более ранней стадии, в том числе у бессимптомных пациентов, и может быть вариантом прогнозирования будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [36].

Одним из главных причинных факторов кальциноза, появляющихся задолго до его клинической манифестации, является хроническое воспаление. Оно возникает в ходе длительного повреждения эндотелия и отложения липидов в поражённых участках. Гистологически воспалительные очаги представлены макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, располагающимися в окружении остеобластоподобных клеток и первичных узелков кальцификации. При использовании ПЭТ с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой возможно раннее выявление воспалительных очагов, в которых происходит повышенный захват РФП. Аналогичное накопление ^{18}F-фтордезоксиглюкозы створками клапанов наблюдается на стадиях аортального склероза и стеноза [37].

Неинвазивная визуализация воспаления сегодня является одной из важнейших задач радионуклидной диагностики. Визуализация системных воспалительных процессов осуществляется с помощью таких РФП для ОФЭКТ, как меченные ^{99m}Tc фосфонатные комплексы (MDP, DPD), поликлональные иммуноглобулины человека, ^{67}Ga-цитрат, лейкоциты, меченные *in vitro* ^{111}In-оксином или ^{99m}Tc-ГМПАО, антигранулоцитарные антитела [38].

Клеточное старение может индуцироваться такими внутренними стимулами, как дисфункция митохондрий [39] и повышение уровня активных форм кислорода [40]. Важным методом оценки подобных патологических процессов может стать ЭКГ-синхронизированное исследование перфузии миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ или тетрофосмином. Оба этих РФП являются липофильными катионами, проникающими внутрь кардиомиоцита пассивной диффузией по электрохимическому градиенту, пропорционально миокардиальному кровотоку. Примерно 90 % внутриклеточного ^{99m}Tc-МИБИ накапливается в интактных митохондриях, что отражает сохранность

энергетических цепей клетки. [41]. Возрастные процессы, связанные с окислительным стрессом, вызывают прямое повреждение митохондрий, что может вызывать снижение захвата ими ^{99m}Tc-МИБИ. Визуально это характеризуется появлением диффузных изменений накопления РФП в миокарде, которые могут быть достоверно оценены на современном уровне качества изображений. [42].

Также метаболическую функцию митохондрий, а именно степень окислительного фосфорилирования, можно оценить *in vivo* с помощью ЯМР-спектрометрии на ядрах фосфора-31 [43]. При старении снижается активность электрон-транспортной цепи и интенсивность окислительного фосфорилирования, в результате чего нарушается выработка NAD+ [44]. Дисбаланс в работе электрон-транспортной цепи приводит к увеличению продукции активных форм кислорода и потенцированию оксидативного стресса [45].

Перечисленные варианты диагностики являются лишь малой частью радионуклидных методик, готовых к использованию уже сегодня. В настоящее время очевидно, что ядерная молекулярная визуализация метаболических процессов имеет большие возможности и перспективы. Они связаны как с более широким внедрением в клинику уже зарекомендовавших себя РФП, так и с разработкой новых экспериментальных соединений. В настоящее время у радионуклидной диагностики имеется огромный потенциал для получения ценной диагностической информации о метаболическом, клеточном и молекулярном состоянии патофизиологических изменений, в том числе касающихся нормального старения [46].

Заключение

Подводя итог, следует отметить, что старение поддается количественной оценке через использование перечисленных биомаркеров. Более того, возрастные изменения поддаются и модификации под влиянием различных интервенций, отрабатываемых на модельных животных. Не существует какого-то одного надежного биомаркера, характеризующего весь многокомпонентный процесс старения, поэтому необходимо создание комплексных панелей биомаркеров [47]. Предполагается, что большую роль в этом могут сыграть методы ядерной медицины, способные оценивать физиологические и патологические процессы на всех уровнях организации.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 5. P. 59–65 Nuclear medicine

Potential Possibilities of Nuclear Medicine Methods in Diagnostics Age Changes of the Cardiovascular System.

M.V. Vorontsova[1], A.A. Obrezan [2], A.G. Obrezan [1,2]

[1]JSC NOMECO, Saint-Petersburg, Russia
[2]Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Contact person: Andrei Andreevich Obrezan: obrezan2@yandex.ru

CONTENT

• Summary
• Introduction
• Structural and functional changes in the cardiovascular system during natural aging
• Methods for the study of age-related changes in the myocardium and large vessels used in clinical practice today
• The potential of nuclear medicine methods in the diagnosis of age-related changes in the cardiovascular system
• Conclusion

Key words: *nuclear cardiology, radionuclide diagnostics, age changes, cardiovascular system, positron emission tomography*

For citation: Vorontsova MV, Obrezan AA, Obrezan AG. Potential Possibilities of Nuclear Medicine Methods in Diagnostics Age Changes of the Cardiovascular System. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):59-65.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-59-65

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1 Москалев А.А., Шапошников М.В., Соловьёв И.А. Исследование геропротекторных свойств ингибиторов активности связанных со старением сигнальных каскадов на модельных организмах // Мед. Вест. Сев. Кав. 2017. 12. С. 342-347. DOI:10.14300/mnnc.2017.12090.
2 Laurent S, Boutouyrie P, Guimarães Cunha P, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging // Hypertension. 2019. 74. P. 218-228. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
3 Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Ефимова И.Ю., Кривоногов Н.Г., Ефимова И.Ю., Веснина Ж.В., Сазонова С.И., Саушкина Ю.В., Саушкин В.В., Ильюшенкова Ю.Н., Гуля М.О., Пешкин Я.А., Мочула А.В. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2015. 30(2). С. 21-29. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-2-21-29.
4 Heron M. Deaths: leading causes for 2011 // Natl Vital Stat Rep. 2015. 64. P. 1-96.
5 Плохова Е.В., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Пыхтина В.С., Агальцов М.В., Шарашкина Н.В., Браилова Н.В., Скворцов Д.А., Бойцов С.А. Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. 14(2). С. 52–57. http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-52-57.
6 Cuspidi C, Facchetti R, Sala C et al. Normal values of left-ventricular mass: echocardiographic findings from the PAMELA study // J Hypertens. 2012. 30(5). P. 997-1003. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328352ac39.
7 Leibowitz D, Gilon D. Echocardiography and the Aging Heart // Current Cardiovascular Imaging Reports. 2012. 5(6). P. 501-506.
8 Shock NW, Greulich RC, Andres RA, et al. Normal human aging: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Bethesda, MD: NIH Pub No 84-2450; 1984.
9 Mendes AB, Ferro M, Rodrigues B, et al. Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young adults, and the elderly // Medicina (B Aires). 2012. 72(3). P. 216-20. PMID: 22763158.
10 Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Коган Е.А., Паша С.П., Гагарина Н.В., Алиева И.Н., Седов А.В., Царегородцев Д.А., Куликова В.А., Шепелева Н.Е., Саркисова Н.Д. Клинические маски амилоидоза с поражением сердца: особенности диагностики на современном этапе // Российский кардиологический журнал. 2017. (2): С. 68-79. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-68-79.
11 Damy T, Mohty D, Deux JF, et al. Senile systemic amyloidosis: Definition, diagnosis, why thinking about? // Presse Med. 2013. 42(6 Pt 1). P. 1003-14. doi: 10.1016/j.lpm.2013.03.004.
12 Грознова О.С., Миклашевич И.М., Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н., Ковалев И.А. Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения // Рос вестн перинатол и педиатр 2019. 64:(4). С. 11–18. DOI: 10.21508/1027–4065– 2019–64–4–11-28.
13 Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение

сосудов: основные признаки и механизмы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012. 11(4). С. 93-100. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-93-100.
14 Cunha PG, Olsen MH Chapter 24. Vascular Aging and Cardiovascular Disease. In: Nilsson PM, Olsen MH, Laurent S, eds. Early Vascular Aging (EVA). New Directions in Cardiovascular Protection // Academic Press. 2015. P. 261-271. DOI:10.1016/B978-0-12-801387-8.00025-9.
15 Tesauro M, Mauriello A, Rovella V et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification // J. Intern. Med. 2017. 281(5). P. 471–482. doi: 10.1111/joim.12605.
16 Villa F, Carrizzo A, Spinelli CC, Ferrario A, Malovini A, Maciąg A. et al. Genetic Analysis Reveals a Longevity-Associated Protein Modulating Endothelial Function and Angio- genesis // Circ Res 2015. 117(4). P. 333–345. DOI: 10.1161/CIR- CRESAHA.117.305875
17 Sohn EH, Flamme-Wiese MJ, Whitmore SS, Wang K, Tucker BA, Mullins R.F. Loss of CD34 expression in aging human choriocapillaris endothelial cells // PLoS One 2014. 9(1). e86538. DOI: 10.1371/journal.pone.0086538.
18 Anthony J. Donato, Daniel R. Machin, Lisa A. Lesniewski. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease // Circ Res. 2018. 123. P. 825-848. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
19 Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly // Front. Cardiovasc. Med. 2020. 7:544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302.
20 Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Современное состояние и перспективные технологии радионуклидной диагностики в кардиологии // Кардиология. 2018. 58(6). С. 61-69. DOI: 10.18087/cardio.2018.6.10134.
21 Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Correlates of Echocardiographic Indices of Cardiac Remodeling Over the Adult Life Course: Longitudinal Observations from the Framingham Heart Study // Circulation. 2010. 122(6). P. 570–578. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937821.
22 Pierdomenico SD, Di Nicola M, Pierdomenico AM, et al. Cardiovascular risk in subjects with left ventricular concentric remodeling at baseline examination: a meta-analysis // J. Hum. Hypertens. 2011. 25(10). P. 585-91. DOI: 10.1038/jhh.2011.24.
23 Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, et al. Effect of healthy aging on left ventricular relaxation and diastolic suction // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2012. 1. 303(3). P. 15-22. DOI: 10.1152/ajpheart.00142.2012.
24 John Eng, Robyn L. McClelland, Antoinette S. Gomes, et al. Adverse left Ventricular remodeling and age assessed with cardiac Mr imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Radiology. 2016. 278(3). P. 714-722. https://doi.org/10.1148/radiol.2015150982.
25 Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' // Eur Heart J. 2010. 31(19). P. 2338–2350.
26 AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging // Hypertension. 2013. 62(5). P. 934-941. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445.
27 Said MA, Eppinga RN, Lipsic E et al. Relationship of Arterial Stiffness Index and Pulse Pressure With Cardiovascular Disease and Mortality // J Am Heart Assoc. 2018. 7(2). URL: https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007621.
28 Lassale C, David Batty G, Steptoe A, Cadar D, Akbaraly TN, Kivimäki M, Zaninotto P. Association of 10-Year C-Reactive Protein Trajectories With Markers of Healthy Aging: Findings From the English Longitudinal Study of Aging // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019. 74(2). P. 195–203. https://doi.org/10.1093/gerona/gly028.
29 Ling LH., Kistler PM., EllimsAH., Iles LM., Lee G., Hughes GL., Kalman JM., Kaye DM., Taylor AJ. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. 60. P. 2402–2408. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.065.
30 Бекмурзинова Ф.К., Оспанов О.Б., Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Рахимова С.Е. Оценка изменения длины теломер хромосом как критерий продолжительности жизни в бариатрической практике // Ожирение и метаболизм. 2020. 17(2). С. 125-129. https://doi.org/10.14341/omet10331.
31 Bressler J, Franceschini N, Demerath EW et al. Sequence variation in telomerase reverse transcriptase (TERT) as a determinant of risk of cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // BMC Med Genet. 2015. 16. P. 52. DOI: 10.1186/s12881-015-0194-x.
32 Национальное руководство по радионуклидной диагностике 2010. – Т. 2. – 418 с. / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – В 2-х т. – Томск : ISBN 980-5-93629-427-3.
33 A. Freund. Untangling Aging Using Dynamic, Organism-Level Phenotypic Networks // Cell Systems. 2019. 86. P. 172-181. https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.02.005.
34 Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н., Аншелес А.А., Жиров И.В., Сафиуллина А.А. Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018. 14(1). С. 94-100. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100.
35 Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика в кардиологии. В: Чазов Е.И., ред. Руководство по кардиологии. Том 1. Москва: Практика. 2014. С. 571-612.
36 Moghbel M, Al-Zaghal A, Werner TJ, Constantinescu CM, Høilund-Carlsen PF, Alavi A. The role of pet in evaluating atherosclerosis: a critical review // Semin. Nucl. Med. 2018. 48(6). P. 488–497. DOI: 10.1053/j.sem- nuclmed.2018.07.001.
37 Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Чипигина Н.С. и др. Кальцинированный аортальный стеноз: известные факты и перспективные исследования // Клиницист. 2020. 14(1–2). С. 34–41. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-34-41.
38 Аншелес А.А., Щиголева Я.В., Сергиенко И.В., Терещенко С.Н. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // Кардиологический Вестник. 2016. 11(1). С. 24-33.
39 Chapman J, Fielder E, Passos JF. Mitochondrial dysfunction and cell senescence: deciphering a complex relationship // FEBS Lett. 2019. 593. P. 1566–1579. DOI: 10.1002/1873-3468.13498.
40 Korolchuk VI, Miwa S, Carroll B, von Zglinicki T. Mitochondria in cell senescence: is mitophagy the weakest link? // EBio Medicine. 2017. 21. P. 7–13. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.020.
41 Safee ZM, Baark F, Waters ECT, et al. Detection of anthracycline induced cardiotoxicity using perfusioncorrected (^{99m})Tc sestamibi SPECT // Sci Rep. 2019. 9(1). P. 216. doi:10.1038/s41598018367215.
42 Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Прус Ю.А., Сергиенко В.Б. Радионуклидная диагностика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. 20(2). С. 25-37. doi:10.15829/1728880020212537.
43 Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, Salimi S, Sierra F, de Cabo R. Measuring biological aging in humans: a quest // Aging Cell. 2020. 19. e13080. DOI: 10.1111/acel.13080.
44 Nilsson MI, Tarnopolsky MA. Mitochondria and aging-the role of exercise as a countermeasure // Biology. 2019. 8. P. 40. DOI: 10.3390/biology8020040.
45 Moro L. Mitochondrial dysfunction in aging and cancer // J. Clin. Med. 2019. 8. P. 1983. DOI: 10.3390/jcm8111983.
46 Сергиенко В.Б. Современные возможности радионуклидной молекулярной визуализации атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. 2016. 4(25). С. 5-13.
47 Прошкина Е.Н., Соловьёв И.А., Шапошников М.В., Москалев А.А. Ключевые молекулярные механизмы старения, биомаркеры и потенциальные интервенции // Молекулярная биология. 2020. 54 (6). С. 883–921. DOI: 10.31857/S0026898420060099.

REFERENCES

1 Moskalev A.A., Shaposhnikov M.V., Soloviev I.A. Studying the geroprotective effects of inhibitors suppressing aging-associated signaling cascades in model organisms // Medical news of North Caucasis. 2017. 12. P. 342-347. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12090. (in Russian)
2 Laurent S, Boutouyrie P, Guimarães Cunha P, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging // Hypertension. 2019. 74. P. 218-228. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
3 Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Efimova N.Yu., Krivonogov N.G., Efimova I.Yu., Vesnina Zh.V., Sazonova S.I., Saushkina Yu.V., Saushkin V.V., Ilyushenkova Yu.N., Gulya M.O., Peshkin Ya.A., Mochula A.V. PROSPECTS OF NUCLEAR MEDICINE FOR THE DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES // Siberian medical journal. 2015. 30(2). P. 21-29. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-2-21-29. (in Russian)
4 Heron M. Deaths: leading causes for 2011 // Natl Vital Stat Rep. 2015. 64. P. 1-96.
5 Plokhova E.V., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Dudinskaya E.N., Kruglikova A.S., Pykhtina V.S., Agaltsov M.V., Sharashkina N.V., Brailova N.V., Skvortsov D.A., Boytsov S.A. Age-related remodeling of the left ventricular myocardium: is there a link with cellular aging? // Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015. 14(2). P. 52–57. http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-52-57. (in Russian)
6 Cuspidi C, Facchetti R, Sala C et al. Normal values of left-ventricular mass: echocardiographic findings from the PAMELA study // J Hypertens. 2012. 30(5). P. 997-1003. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328352ac39.
7 Leibowitz D, Gilon D. Echocardiography and the Aging Heart // Current Cardiovascular Imaging Reports. 2012. 5(6). P. 501-506.
8 Shock NW, Greulich RC, Andres RA, et al. Normal human aging: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Bethesda, MD: NIH Pub No 84-2450; 1984.
9 Mendes AB, Ferro M, Rodrigues B, et al. Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young adults, and the elderly // Medicina (B Aires). 2012. 72(3). P. 216-220. PMID: 22763158.

10 Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., Kogan E.A., Pasha S.P., Gagarina N.V., Alieva I.N., Sedov A.V., Tsaregorodtsev D.A., Kulikova V.A., Shepeleva N.E., Sarkisova N.D. Clinical Masks of Amyloidosis With the Heart Involvement: Modern Diagnostic Issues // Russian Journal of Cardiology. 2017. (2). P. 68-79. https: //doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-68-79. (in Russian.)
11 Damy T, Mohty D, Deux JF, et al. Senile systemic amyloidosis: Definition, diagnosis, why thinking about? // Presse Med. 2013. 42(6 Pt 1). P. 1003-14. doi: 10.1016/j.lpm.2013.03.004.
12 Groznova O.S., Miklashevich I.M., Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Tkacheva O.N., Dudinskaya E.N., Kovalev I.A. Biomarkers of early cardiovascular aging // Ros Vestn Perinatol i Pediatr. 2019. 64:(4). P. 11-18. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-11-18. (in Russian)
13 Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012. 11(4). P. 93-100. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-93-100. (in Russian)
14 Cunha P.G., Olsen M.H. Chapter 24. Vascular Aging and Cardiovascular Disease. In: Nilsson P.M., Olsen M.H., Laurent S., eds. Early Vascular Aging (EVA). New Directions in Cardiovascular Protection // Academic Press. 2015. P. 261-71. DOI:10.1016/B978-0-12-801387-8.00025-9.
15 Tesauro M, Mauriello A, Rovella V et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification // J. Intern. Med. 2017. 281(5). P. 471–482. doi: 10.1111/joim.12605
16 Villa F., Carrizzo A., Spinelli C.C., Ferrario A., Malovini A., Maciąg A. et al. Genetic Analysis Reveals a Longevity-Asso- ciated Protein Modulating Endothelial Function and Angio- genesis // Circ Res. 2015. 117(4). P. 333–345. DOI: 10.1161/CIR- CRESAHA.117.305875
17 Sohn E.H., Flamme-Wiese M.J., Whitmore S.S., Wang K., Tucker B.A., Mullins R.F. Loss of CD34 expression in aging human choriocapillaris endothelial cells // PLoS One. 2014. 9(1). e86538. DOI: 10.1371/journal.pone.0086538.
18 Anthony J. Donato, Daniel R. Machin, Lisa A. Lesniewski. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease // Circ Res. 2018. 123. P. 825-848. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
19 Laurent S., Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly // Front. Cardiovasc. Med. 2020. 7:544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302.
20 Ansheles A.A., Sergienko I.V., Sergienko V.B. Current State and Future Technologies of Nuclear Imaging in Cardiology // Kardiologiia. 2018. 58(6). P. 61-69. DOI: 10.18087/cardio.2018.6.10134. (in Russian)
21 Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Correlates of Echocardiographic Indices of Cardiac Remodeling Over the Adult Life Course: Longitudinal Observations from the Framingham Heart Study // Circulation. 2010. 122(6). P. 570–578. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937821.
22 Pierdomenico SD, Di Nicola M, Pierdomenico AM, et al. Cardiovascular risk in subjects with left ventricular concentric remodeling at baseline examination: a meta-analysis // J. Hum. Hypertens. 2011. 25(10). P. 585-591. DOI: 10.1038/jhh.2011.24.
23 Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, et al. Effect of healthy aging on left ventricular relaxation and diastolic suction // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2012. 303(3). P. 15-22. DOI: 10.1152/ajpheart.00142.2012.
24 John Eng, Robyn L. McClelland, Antoinette S. Gomes, et al. Adverse left Ventricular remodeling and age assessed with cardiac Mr imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Radiology. 2016. 278(3). P. 714-722. https://doi.org/10.1148/radiol.2015150982.
25 Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy pe- ople and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' // Eur Heart J. 2010. 31(19). P. 2338–2350.
26 M. AlGhatrif, J.B. Strait, C.H. Morrell et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging // Hypertension. 2013. 62(5). P. 934-941. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445.
27 Said MA, Eppinga RN, Lipsic E et al. Relationship of Arterial Stiffness Index and Pulse Pressure With Cardiovascular Disease and Mortality // J Am Heart Assoc. 2018. 7(2). URL: https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007621.
28 Lassale C, David Batty G, Steptoe A, Cadar D, Akbaraly TN, Kivimäki M, Zaninotto P. Association of 10-Year C-Reactive Protein Trajectories With Markers of Healthy Aging: Findings From the English Longitudinal Study of Aging // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019. 74(2). P. 195–203. https://doi.org/10.1093/gerona/gly028.
29 Ling LH., Kistler PM., EllimsAH., Iles LM., Lee G., Hughes GL., Kalman JM., Kaye DM., Taylor AJ. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. 60. P. 2402–2408. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.065.
30 Bekmurzinova F.K., Ospanov O.B., Akilzhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Rakhimova S.E. The evaluation of chromosome telomere length change as a criterion of life expectancy in bariatric practice // Obesity and metabolism. 2020. 17(2). P. 125-129. https://doi.org/10.14341/omet1033. (in Russian)
31 Bressler J, Franceschini N, Demerath EW et al. Sequence variation in telomerase reverse transcriptase (TERT) as a determinant of risk of cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // BMC Med Genet. 2015. 16. P. 52. DOI: 10.1186/s12881-015-0194-x.
32 National guide to radionuclide diagnostics 2010. - Vol. 2. - 418 p. / ed. by Yu. B. Lishmanov, V. I. Chernov. - In 2 volumes-Tomsk : ISBN 980-5-93629-427-3.
33 A. Freund. Untangling Aging Using Dynamic, Organism-Level Phenotypic Networks // Cell Systems. 2019. 86. P. 172-181. https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.02.005.
34 Sergienko V.B., Tereshchenko S.N., Ansheles A.A., Zhirov I.V., Safiullina A.A. Nuclear Imaging in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018. 14(1). P. 94-100. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100. (in Russian)
35 Sergienko V.B., Ansheles A.A. Radionuclide diagnosis in cardiology. In: Chazov E.I., ed. Manual of cardiology. Volume 1. Moscow: Praktika. 2014. P. 571-612. (in Russian.)
36 Moghbel M., Al-Zaghal A., Werner T.J., Constantines- cu C.M., Høilund-Carlsen P.F., Alavi A. The role of pet in evaluating atherosclerosis: a critical review // Semin. Nucl. Med. 2018. 48(6). P. 488–497. DOI: 10.1053/j.sem- nuclmed.2018.07.001.
37 Karpova N.Yu., Rashid M.A., Kazakova T.V. et al. Calcific aortic stenosis: known facts and promising studies // The Clinician. 2020. 14(1–2). P. 34–41. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-34-41. (in Russian.)
38 Ansheles A. A., Shigoleva Ya. V., Sergienko I. V., Tereshchenko S. N. SPECT myocardial perfusion and sympathetic innervation in patients with hypertrophic cardiomyopathy // Kardiologicheskij Vestnik. 2016. 11(1). P. 24-33. (in Russian.)
39 Chapman J., Fielder E., Passos J.F. Mitochon- drial dysfunction and cell senescence: deciphering a complex relationship // FEBS Lett. 2019. 593. P. 1566–1579. DOI: 10.1002/1873-3468.13498.
40 Korolchuk V.I., Miwa S., Carroll B., von Zglinicki T. Mitochondria in cell senescence: is mitophagy the weakest link? // EBio Medicine. 2017. 21. P. 7–13. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.020.
41 Safee ZM, Baark F, Waters ECT, et al. Detection of anthracycline induced cardiotoxicity using perfusioncorrected (^{99m})Tc sestamibi SPECT // Sci Rep. 2019. 9(1). P. 216. doi:10.1038/s41598018367215.
42 Ansheles A.A., Sergienko I.V., Prus Yu.A., Sergienko V.B. Nuclear imaging of chemotherapyinduced cardiotoxicity // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021. 20(2). P. 25-37. doi:10.15829/1728880020212537. (in Russian.)
43 Ferrucci L., Gonzalez-Freire M., Fabbri E., Simon- sick E., Tanaka T., Moore Z., Salimi S., Sierra F., de Cabo R. Measuring biological aging in humans: a quest // Aging Cell. 2020. 19. e13080. DOI: 10.1111/acel.13080.
44 Nilsson M.I., Tarnopolsky M.A. Mitochondria and aging-the role of exercise as a countermeasure // Biology. 2019. 8. P. 40. DOI: 10.3390/biology8020040.
45 Moro L. Mitochondrial dysfunction in aging and cancer // J. Clin. Med. 2019. 8. 1983. DOI: 10.3390/jcm8111983.
46 Sergienko VB. Modern possibilities of radionuclide molecular imaging of atherosclerosis // Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2016. 4(25). P. 5-13. (in Russian)
47 Proshkina E.N., Solovev I.A., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A. Key molecular mechanisms of aging, biomarkers and potential interventions // Molecular biology. 2020. 54(6). P. 883–921. DOI: 10.31857/S0026898420060099. (in Russian)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.12.2020. Принята к публикации: 20.01.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 23.12.2020. Accepted for publication: 20.01.2021.

А.В. Хмелев [1,2]

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЭТ-ИССЛЕДОВАНИЯХ

[1]Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы Минобрнауки, Москва.
[2]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва.

Контактное лицо: Александр Васильевич Хмелев: ale-khmelev@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
1.Требования к радиофармацевтическим лекарственным препаратам
2. Факторы, влияющие на биораспределение в организме
3. Механизмы накопления и локализации
4. Применения в ПЭТ-исследованиях биопроцессов и диагностике
5. Аспекты регулирования обращения
Заключение

Ключевые слова: *радиофармацевтический лекарственный препарат, радионуклид, механизмы локализации, ПЭТ*

Для цитирования: Хмелев А.В., Актуальные аспекты применения радиофармацевтических лекарственных препаратов в ПЭТ-исследованиях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.66–77.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-66-77

Введение

Диагностические радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) применяются путем введения в организм пациента с целью визуализации и (или) определения характеристик их пространственно-временного распределения в нем, необходимых для установления наличия, характера, степени тяжести и распространенности патологического процесса, выявления рецидива заболевания и оценки эффективности лечения. Эта цель достигается благодаря их способности накапливаться в определенных морфологических структурах или отражать динамику протекающих в организме процессов, не вызывая фармакодинамического воздействия на организм человека.

Выполнение диагностики методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [1–3] для визуализации, описания и измерения биологических процессов в живых системах, в частности метаболизма, транспорта веществ, лиганд-рецепторных взаимодействий, предполагает применение в качестве РФЛП биохимических зондов – маркеров метаболизма, лигандов рецепторов и пр. Чаще всего ПЭТ-исследования проводятся с РФЛП, способными проникать в опухолевые клетки, а также тропными к их мембранам. Для применения РФЛП в ПЭТ-диагностике основными условиями являются обеспечение высокой специфичности и селективности его накопления в организме и наличие в нем оптимального по свойствам и доступности позитронно-излучающего радионуклида (РН)-метки. Роль РН-метки в РФЛП состоит в инициировании излучения, возникающего вследствие эмиссии при радиоактивном распаде РН позитронов и их аннигиляции с электронами среды. Это аннигиляционное излучение оказывается весьма информативным при его регистрации в кольцевом детекторе ПЭТ-сканера. Критерии выбора РН для мечения синтезируемых РФЛП, их ядерно-физические свойства, доступность и методы синтеза подробно рассмотрены в работах [4–7].

Другим компонентом РФЛП является активная фармацевтическая субстанция (АФС), представляющая собой молекулярную структуру (вектор, носитель, лиганд), служащую для локализации РФЛП в диагностируемом органе с существенно различными уровнями накопления при наличии и отсутствии патологии в нем. Она обеспечивает специфичность и селективность накопления препарата в мишенях (клеточных мембранах, определенных рецепторных системах, антигенах, ферментах, транспортерах и ДНК) для проведения эффективной ПЭТ-визуализации. Кроме того, участие РФЛП в биопроцессах позволяет отслеживать специфические метаболические изменения, гипооксигенацию ткани, различия в энергетических потребностях клеток, изменения экспрессии генов и протеинов, различия в васкуляризации и перфузии, рост числа чувствительных рецепторов [8, 9].

Данные о метаболизме, функции рецепторов/ферментов и биологических механизмах в биотканях могут быть получены непосредственно в ПЭТ-исследованиях [10]. Полноценная информация о свойствах используемых в них РФЛП (физических, химических, биологических) и механизмах их накопления и локализации в организме человека является крайне актуальной для эффективного и рационального использования препаратов в целях изучения биологических процессов и установления природы связанных с ними заболеваний.

Целью данной работы является представление результатов анализа и систематизации литературных данных, касающихся актуальных аспектов применения РФЛП в ПЭТ-исследованиях, включающих в себя клинические, биологические, химические, производственно-экономические требования к ним, определяющие биораспределение факторы, механизмы накопления и локализации в теле человека, применения в изучении биопроцессов и диагностике заболеваний, а также вопросы регулирования обращения препаратов. Эти аспекты являются актуальными как в выборе РФПЛ с требуемыми для достижения цели параметрами, так и в обеспечении достоверности клинической интерпретации получаемых ПЭТ-изображений.

1.Требования к радиофармацевтическим лекарственным препаратам

В соответствии с клиническими требованиями РФЛП должны быть, прежде всего, эффективными для применения при специальных показаниях. Эффективность РФЛП в ПЭТ-диагностике обеспечивается использованием РН-меток, способных прочно удерживаться в струк-

туре препарата, не имеющих в своем спектре сопутствующих аннигиляционному излучению побочных излучений и позволяющих получать достоверную информацию о заболевании при минимальной доставляемой лучевой нагрузке на больного. Кроме этого, она определяется выбором носителя (АФС), обеспечивающего после введения препарата пациенту его быстрое поступление в диагностируемый орган и накопление в нем с активностью, достаточной для получения качественного ПЭТ-изображения, а также быстрое выведение из организма после проведения исследования. РФЛП для своего клинического применения должны удовлетворять следующим основным требованиям [1, 3, 9, 11, 12]:

- обладать способностью специфично локализоваться в организме, согласно своему предназначенному применению;
- не оказывать физиологического и химического воздействия на пациента, создающего опасность для его здоровья;
- быть свободными от токсических примесей и радиоактивных веществ, содержащих долгоживущие дочерние РН, образующиеся в процессе распада РН-меток;
- минимально накапливаться в печени, почках, окружающих патологический очаг тканях, специфических тканях (сетчатке глаза, семеннике и др.), быстро выводиться из организма предпочтительно через почки, не требуя их защиты или лекарств для ускорения процесса;
- обладать приемлемым сроком годности (оптимально для практики 8–12 ч), определяемым периодом полураспада ($T_{1/2}$) РН-метки и характерным временем деградации (радиолиза) РФЛП, превышающим суммарное время его доставки, введения пациенту, накопления в органе и сбора диагностической информации;
- иметь достаточную для таргетирования (прицельной доставки к мишени) удельную активность, которая особенно важна при ограниченном числе активных центров мишени для РФЛП, например, в случае направленной доставки к антигенам или рецепторам;
- использоваться в субфармакологическом количестве, не вызывающем нарушений биологической системы, обеспечиваемом как можно меньшей массой вводимого пациенту препарата (≤100 мкг) и как можно большей удельной активностью синтезируемого РФЛП;
- быть доступными, в том числе в конфигурации с РН-меткой без носителя (идеальной, но не всегда обязательной [11]), способного блокировать активные центры мишени и снижать качество ПЭТ-изображения, например, в случае ограниченных по массе пептидов и антител.

С точки зрения биологических требований пригодность РФЛП для использования в ПЭТ определяется его биологической характеристикой отражения функций органа или организма. В этой связи основным требованием к РФЛП является научная обоснованность выбора его АФС для оптимизации мишенной специфичности и фармакокинетического и фармакодинамического поведения препарата [11] в соответствии с требованиями ПЭТ-визуализации, а также установленный механизм его накопления и локализации в организме человека. Кроме того, РФЛП должны обладать такой характеристикой, как высокое сродство связывания с молекулярной мишенью – на нано- или субнаномолярном уровне (с константой равновесной диссоциации K_d<50 нМ), увеличивающее чувствительность рецепторов, экспрессированных с низкой плотностью и полностью насыщаемых [12].

Химические требования к РФЛП не ограничивают тип носителя, однако предполагают идентификацию области связи молекулы с РН во избежание ее наложения с биологически активной областью. При этом выход синтеза РФЛП должен быть количественно оцениваемым (на практике это удается легко выполнить, в частности, для процесса хелатирования). Кроме того, радиомеченый препарат должен обладать химической стабильностью, не подвергаться диссоциации *in vitro* или *in vivo*, а его нерадиоактивный предшественник – демонстрировать стабильность в стандартных условиях не менее 1 года [9, 11].

Регуляторные требования к производству РФЛП включают в себя, в частности, обеспечение их стерильности, пирогенности, воспроизводимости, химической, радиохимической и радионуклидной чистоты, минимально требуемой величины выхода продукта, приемлемой удельной активности, быстрого синтеза за время, меньшее 2–3 периодов полураспада РН-метки [1–3,13, 14], а также безопасности для здоровья пациента. Так, для применения в ПЭТ уровень оптимизированного выхода синтеза РФЛП должен быть выше 25 % [11], а радиохимическая чистота, в частности часто применяемых в ПЭТ препаратов 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозы (^{18}F-ФДГ), ^{13}N-аммония и ^{18}F-NaF – более 90 %, 95 % и 99 % соответственно [2, 14]. Синтез РФЛП желательно проводить при комнатной температуре с минимальным количеством химических стадий и обеспечивать введение РН в молекулу, по возможности, на последней стадии. Из-за небольших вводимых пациенту масс реагентов необходимо использовать малогабаритное оборудование, а для обеспечения воспроизводимого выхода продукта – автоматизированные модули синтеза с эффективным контролем радиационной безопасности (РБ) персонала [1, 9, 13]. Требованием к синтезу РФЛП является минимизация его побочных продуктов с возможностью их идентификации, регулирования и очистки препарата от них.

Для снижения риска токсичности препарата (из-за побочных продуктов, примесей и высокой концентрации несвязанного предшественника) РФЛП должен иметь высокую удельную активность [11], составляющую, в частности, не менее 37 ГБк/мкмоль для ^{18}F-ФДГ и не менее 3,7 ГБк/ммоль для ^{18}F-FDOPA [2]. Этот параметр зависит от метода выделения РН из облученного материала и его концентрирования. Он достигает максимума при синтезе конечного продукта, свободного от носителя, т.е. стабильного изотопа элемента РН либо элемента, отличного от элемента РН, включаемого в РФЛП при синтезе [15], например, при его мечении с хелатором в присутствии других металлических ионов. Вышеуказанным требованиям для применения в ПЭТ наиболее полно удовлетворяет РН-метка ^{18}F. Предпочтительной (но не обязательной) лекарственной формой выпуска РФЛП является готовый препарат, расфасованный в шприцы а также разлитый во флаконы (при использовании для его введения радиационно-защитного инъекционного автомата). Прогнозируется, что применение лекарственной формы РФЛП, предназначенной для орального введения, в будущем станет исключительным случаем. Основными экономическими требованиями к РФЛП для ПЭТ [4, 11, 12] являются наличие у препарата потенциала коммерциализации, подтверждаемого медицинскими потребностями рынка и его признанием профессиональным сообществом, а также возможностью легкодоступного производства в промышленных масштабах, определяемого низкой стоимостью сырья, высокой степенью автоматизации процесса синтеза, обеспеченным выходом продукта выше минимально приемлемого порога (неоптимизированного выхода не менее 15 % [11]) и приемлемой себестоимостью. Кроме того, должна быть доступной возможность быстрого выведения нового РФЛП на рынок.

2. Факторы, влияющие на биораспределение в организме

Применяемые в ПЭТ-диагностике РФЛП обязательно имеют в своем составе РН-метку, участвующую в позитронном распаде. Его наличие в составе РФЛП позволяет осуществлять регистрацию детекторной системой ПЭТ-сканера биораспределения препарата в организме по аннигиляционному излучению с энергией фотонов 511 кэВ. В качестве такой метки наиболее часто используются позитронные эмиттеры ^{18}F, ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{64}Cu, ^{68}Ga, ^{82}Rb, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{124}I [1–3, 6].

В ряде случаев на практике используются РФЛП без носителя, вводимые в организм пациента в виде ионов (^{18}F, ^{38}K, ^{51}Mn, ^{52}Mn, ^{82}Rb, ^{83}Sr, ^{128}Cs) либо отдельных атомов (^{77,79}Kr, ^{123}Xe), которые сами обеспечивают требуемые локализационные свойства. Но в основном радионуклиды не являются самонаводящимися на мишень. Поэтому в большинстве случаев для доставки РН в область интереса используются РФЛП, имеющие в своем составе носители (транспортеры). Такие носители чаще всего представляют собой биомолекулы, обладающие высокой селективностью, от которой во многом зависит качество получаемых ПЭТ-изображений, и определяющие локализацию и биораспределение РФЛП в организме. При этом в качестве АФС могут использоваться природные биохимические и синтетические молекулы для зондирования биологических процессов (метаболизма, ангиогенеза, апоптоза и др.) или таргетирования молекулярных мишеней в исследуемом органе, например, гексокиназы, тимидинкиназы, нейрорецепторов. Ими могут быть, в частности, малые молекулы, аптамеры, аминокислоты, пептиды, протеины, антитела и их фрагменты [12]. Кроме того, в таком качестве могут использоваться нано- и микроносители (например, созданные из биомолекул наночастицы размером не более 100 нм, микросферы, клетки крови) [16]. Наночастицы характеризуются сверхвысокой площадью поверхности на единицу объема и позволяют позиционировать на своей поверхности большое число химических групп (например, пептидных биорегуляторов) и РН, обеспечивающих соответственно высокое сродство и высокую удельную активность РФЛП. Примером РФЛП с наноносителем является препарат ^{68}Ga-HER2-Nanobody [12], используемый в диагностике рака молочной железы.

Поведение молекул РФЛП в организме определяется их физико-химическими свойствами (размером, молекулярным весом, химической структурой и зарядом молекулы, растворимостью, липофильностью, удельной активностью), способностью связываться с биологическими молекулярными мишенями и протеинами плазмы, а также возможностью их метаболического расщепления [1, 17]. Так, размер молекулы влияет на биораспределение РФЛП *in vivo* и определяет скорость локализации РФЛП в ткани мишени и время очищения кровотока от него. При этом малые органические молекулы (^{18} FФДГ, ^{18}F-MISO, ^{18}F-FAZA, ^{64}Cu-ATSM [12]) и малые пептиды локализуются в мишени с высокой скоростью, а для больших молекул характерны более длительные времена накопления в ней. При планировании ПЭТ-исследования конкретного биологического и патологического процесса важно учитывать как размер молекул РФЛП, так и их молекулярный вес, который, в частности, для препаратов ^{18}F-ФДГ, ^{64}Cu-PTSM и ^{68}Ga-DOTATOC составляет 181, 3, 308 и 1500 соответственно. Большинство РФЛП относится к малым молекулам, обладающим молекулярным размером менее 2 нм и характеризующимся быстрой кинетикой накопления в мишени и выведения из немишенных тканей [18]. К большим молекулам относятся, например, моноклональные антитела (МКАТ), радиомеченые пептиды.

Химическая структура молекул РФЛП служит для обеспечения их тропности к тому или иному органу или ткани. При мечении АФС [3] ее стабильный атом может замещаться на радиоактивный атом того же элемента с получением соединения, не отличающегося по своим биологическим свойствам от исходной молекулы. Так, биогенные позитронные эмиттеры ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O легко замещают стабильные атомы соответствующих широко распространенных в природе элементов в соединениях, участвующих в биологических процессах. Радионуклид ^{11}C почти всегда связывается с молекулой-носителем в виде ^{11}C-метильной группы, присоединенной к аминовой, гидроксильной или карбоксильной функциональным группам [9]. Кроме того, возможно получение при мечении АФС химического аналога исходного соединения в результате его модифицирования радионуклидом. Аналоги позволяют использовать РН элементов, не столь широко распространенных в природе, но обладающих важными ядерно-физическими свойствами, например, фтора и йода. Так, ^{18}F может замещать почти всегда присутствующий в молекулах элемент водород. Получаемые при этом аналоги соединений, в которых связи С-Н или С-ОН замещены на связь С-^{18}F, обладают измененными биологическими свойствами. Примером является глюкоза, замещение в которой гидроксильной группы ОН на ^{18}F приводит к образованию ее аналога ^{18}F-ФДГ ($C_6H_{11}{}^{18}FO_5$).

В зависимости от типа используемого РН-метки (металла, галогена, физиологического элемента) при мечении молекул в их структуру могут вводиться химические фрагменты (линкеры, спейсеры) и осуществляться химические модификации. В качестве спейсеров служат комплекс металл-лиганд (^{68}Ga) и ковалентное связывание РН (^{11}C, ^{18}F) с молекулой носителя [9]. При этом взаимодействие металла с лигандом оказывается намного слабее, чем при ковалентном связывании РН. При мечении более крупных биологических молекул (антител, пептидов, протеинов) позиционирование РН-метки осуществляется вдали от их биологически активных центров (например, рецепторного распознавания) с минимальным изменением их биологических свойств [3, 8]. В частности, пептиды метятся с использованием бифункциональных хелаторов, например, циклического DOTA (тетрауксусная кислота) или линейного типа DTPA (диэтилентриаминпентауксусная кислота) [12]. В результате структура, например, меченных ^{68}Ga пептидов состоит из активной части (TOC, NOC, TATE), хелатора (DOTA) и РН [7]. При синтезе РФЛП важно сформировать метаболически стабильную его структуру. Иначе его *in vivo* расщепление приведет к искажению биораспределения введенной пациенту активности и снижению качества ПЭТ-изображения из-за смешанной визуализационной картины, возникающей от молекул РФЛП и их радиоактивных метаболических фрагментов [17], а также снижению доставки РФЛП к мишени из-за присоединения метаболических продуктов к другим тканям, осложняя интерпретацию визуализационных данных [11].

Электрический заряд радиомеченой молекулы определяет растворимость препарата в различных растворителях [17]. Полярные молекулы РФЛП демонстрируют высокую растворимость в воде и быстро выводятся через почки. Растворимость РФЛП в водном растворе будет тем выше, чем больше заряд, а растворимость в органических растворителях и липидах оказывается наибольшей для препаратов, не имеющих заряда. Кроме того, заряд влияет на биораспределение РФЛП *in vivo*. Заряженными после радиомечения оказываются РФЛП нескольких типов. Так, конечный препарат в виде молекул с зарядом образуется в реакции комплексообразования между металлом (или

переходным металлом) и хелатором вследствие разнообразных окислительных состояний металла (или переходного металла) и заряда, выводимого из молекулы хелатора, содержащей атомы N, O, S.

Перед ведением пациенту РФЛП он приготавливается в водном растворе с тем, чтобы такая его характеристика, как pH (специфицируемая, в частности, для ^{18}F-ФДГ и ^{13}N-аммония на уровне 4,5–7,5, а для ^{18}F-FDOPA – на уровне 6–7 [2]) была сравнима с pH крови (~ 7.4), а осмотическая концентрация раствора и крови соответствовали друг другу [14, 17]. Значительные изменения pH, ионной силы и осмолярности РФЛП могут нарушать стабильность препарата *in vitro* и изменять его поведение *in vivo* или биораспределение.

На растворимость РФЛП в водном растворе, кроме заряда, оказывают также влияние размер, масса, форма и липофильность препарата. Липофильность (сродство к жирам) РФЛП играет важную роль в его поглощении, распределении в организме и выведении из него. Липофильные молекулы могут быстро проникать через клеточную мембрану и, как правило, только такие нейтральные молекулы могу пройти через гематоэнцефалический барьер и попасть в головной мозг [17]. Липофильными по своей природе (нейтральными либо положительно заряженными) являются РФЛП на основе ^{68}Ga, локализующиеся в сердце. Оптимальная величина коэффициента липофильности РФЛП лежит в диапазоне от 1 до 3, отражая баланс разных факторов – доступной диффузии через клеточную мембрану, не замещаемого связывания радиолиганда с тканью и его связывания с протеинами плазмы [19].

Удельная активность РФЛП (A_y) определяется активностью единицы его массы и отражает факт наличия в составе РФЛП как радиоактивных, так и нерадиоактивных компонентов. От величины A_y зависит число молекул РФЛП из вводимой пациенту пробы, связывающихся с мишенью и дающих детектируемый сигнал. При фиксированной массе пробы требуемая величина A_y определяется концентрацией молекул мишени таких, как специфические рецепторы, ферменты, протеины или гены, присутствующие в данной клетке или ткани. Чем меньше плотность этих молекул, тем больше должна быть величина A_y вводимого пациенту РФЛП. Так, визуализационные исследования нейрорецепторов или генов требуют использования РФЛП с очень высокой A_y (74–370 ГБк/мкмоль), а в опосредованных ферментами исследованиях используются РФЛП с меньшей в 100-1000 раз величиной A_y. Удельная активность РФЛП определяется периодом полураспада PH-метки препарата и его чистотой, для увеличения которой снижают количество предшественника для радиомечения или проводят очистку РФЛП от примесей после его синтеза [17].

Возможность использования РФЛП в целях молекулярной визуализации определяется их стабильностью *in vitro* и *in vivo*, на которую оказывают воздействие температура, pH препарата и свет [17]. Поэтому для приготовления и хранения препаратов устанавливается и поддерживается оптимальный диапазон этих параметров. На их деградацию оказывают влияние процессы метаболизма, трансхелирования, пептидного дробления, дегалогенирования [12]. Кроме того, срок годности получаемых меченых РФЛП оказывается лимитированным из-за их подверженности к радиолизу, особенно проявляющемуся в растворах препарата с высокой A_y. В этой связи могут возникнуть проблемы с годностью, в частности, препарата ^{18}F-ФДГ при его долговременной доставке с высокой произведенной активностью (до ~ 555 ГБк в конечном объеме ~ 20 мл).

Поскольку все лекарственные средства (ЛС) как радиоактивные, так и нерадиоактивные, могут связываться с компонентами, присутствующими в крови (протеинами плазмы, клеточными мембранами и др.), то связывание РФЛП с протеинами оказывает влияние на его биораспределение в ткани, скорость накопления в мишени и время очистки плазмы от него. Процесс связывания зависит от электрического заряда молекулы РФЛП, величины pH, природы протеина и концентрации анионов в плазме. К нему оказываются более склонными липофильные РФЛП [12]. Металлические комплексы в составе РФЛП могут обменивать металлические ионы с протеинами из-за сильного сродства металла к протеину. Этот процесс, называемый трансхелированием, ведет к *in vivo* метаболизму комплекса [17].

Пригодность РФЛП для клинического использования в ПЭТ-диагностике определяется во многом их биологическими свойствами. Так, использование малых молекул РФЛП основано на их способности связываться с определёнными биологическими молекулярными мишенями – специфическими биополимерами такими, как рецепторные, ферментные, регуляторные белки или нуклеиновые кислоты. При этом биологически активный лиганд может связываться со специфическим активным центром на белке-мишени либо с двойной спиралью ДНК. Использование больших молекул пептидов обосновано тем, что они способны связываться с соматостатиновыми рецепторами (SSTR), экспрессированными на поверхности клеток нейроэндокринных опухолей (НЭО). Эти молекулы могут быть помечены радионуклидами с достаточно большим периодом $T_{1/2}$, составляющим, например, для ^{68}Ga, ^{110m}In и ^{44}Sc 1,13, 1,15 и 3,9 ч [3] соответственно, для исследования долговременных (~ часов) процессов в организме. Другие большие молекулы – МКАТ, меченные, например, ^{124}I и ^{89}Zr (с $T_{1/2}$, равным 4,2 и 3,3 сут соответственно [6]) – обладают способностью связываться с онко-антигенами, экспрессированными на поверхности раковых клеток.

РФЛП в ПЭТ-диагностике могут применяться в качестве как специфичных, так и неспецифичных препаратов, при этом все радиомеченые зонды молекулярной визуализации являются высокоспецифичными препаратами. У таких препаратов минимизация побочных связей гарантирует, что центры накопления РФЛП корректно представляют молекулярную патологию, а не физиологический процесс [12]. Специфические РФЛП применяются для направленного воздействия на специфические клеточные рецепторы – биологические макромолекулы на поверхности клетки. Так, препараты ^{18}F-MPPF и ^{18}F-фаллиприд обладают высоким сродством и селективностью к серотониновым рецепторам 5HT1A и допаминовым рецепторам D2 соответственно [20]. Неспецифичные РФПЛ могут использоваться для измерения метаболизма тканей. Так, используемый для этой цели препарат ^{18}F-ФДГ не является специфичным для визуализации злокачественных новообразований (ЗНО), поскольку он может накапливаться также в очагах воспаления и других нормальных тканях, характеризующихся повышенным потреблением глюкозы.

Для некоторых рецепторных систем, например, GPCRs (рецепторов, связанных с G-белком), играющих важную роль в многочисленных патофизиологических расстройствах центральной нервной системы, оказывается важным, является ли РФЛП агонистом или антагонистом, свойства которых различаются. Поскольку многие исследования *in vitro* выявляют нарушение баланса между связанными и несвязанными состояниями этих рецепторов, которые неразличимы *in vivo* и могут быть причастны к неврологическим заболеваниям, то агонисты,

присоединяясь преимущественно к связанным состояниям, могут вскрывать активные состояния рецепторной популяции [21]. Принадлежность РФЛП к антагонистам либо к агонистам может определять степень интернализации препарата [12]. Большинство РФЛП являются антагонистами (например, ^{18}F-MPPF и ^{18}F-фаллиприд).

3. Механизмы накопления и локализации

Концентрирование в специальных областях тела РФЛП или радиотрейсеров (маркеров физиологических и патологических процессов) обеспечивает возможность мониторинга их распределения по эмитируемому РН излучению для изучения функционирования тканей или органов. Уровень накопления и удержания РФЛП в органе или ткани определяется способом его введения пациенту, перфузией, определяющей долю доставляемой к органу активности РФЛП и снижающейся при сильной связи АФС с протеинами плазмы, метаболизмом в крови, а также скоростью вывода РФЛП из органа/ткани и очистки крови [14].

Накопление РФЛП в теле пациента может протекать по различным путям – как уже хорошо изученным, так и требующим дальнейших исследований [14, 22, 23]. Оно зависит от транспорта РФЛП из капилляров во внеклеточную тканевую жидкость, механизма локализации молекул препарата на поверхности клетки, их переноса в нее через клеточную мембрану, внутриклеточного захвата. На накопление РФЛП в тканях мишени влияют его удельная активность, сродство, *in vivo* стабильность, неспецифическое связывание, а также тканевой кровоток и перфузия. Часто соотнесение РФЛП с определенным механизмом оказывается затруднительным либо точный механизм является дискуссионным, и нередко накопление РФЛП происходит по нескольким различным механизмам. В табл. 1 представлена информация о механизмах накопления и локализации наиболее изученных и актуальных РФЛП и радиотрейсеров, меченных традиционными радионуклидами ^{18}F, ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O [17, 20, 27]. Наиболее известные из таких механизмов обсуждаются ниже.

1. *Пассивный перенос* вещества (диффузия) через клеточные мембраны [22, 23] может осуществляться путем растворения транспортируемых веществ в липидах мембраны, прохождения молекул через поры, образуемые полярными заряженными группами липидов и белков, а также транспорта молекул через незаряженные поры. Такой перенос вещества обусловлен наличием градиента концентрации или градиента потенциала в растворе и не требует использования энергии. Наиболее важными параметрами молекул, участвующих в трансмембранной диффузии, являются полярность, размер, pH, а типами пассивного переноса – простая диффузия, перенос через поры, транспорт с помощью переносчиков.

В случае простой диффузии молекулы диффундирующего вещества переносятся без образования комплекса с другими молекулами через межмолекулярные промежутки липидного бислоя (если диффундирующее вещество растворимо в жирах) либо через заполненные водой каналы, пронизывающие некоторые крупные транспортные белки**.** Путём простой диффузии в клетку через ее мембрану быстро проникают гидрофобные молекулы, например, O_2 (его коэффициент проницаемости ($K_п$) составляет 0,23 м/с), липофильные молекулы (например, радионуклиды газов ксенона и криптона, обычно используемые для вентиляции легких), малые полярные молекулы (CO_2, H_2O). Число их ограничено, при этом клеточная мембрана оказывается практически непроницаемой для больших незаряженных молекул (например, аминокислот) и всех заряженных молекул, включая ионы, имеющих малый размер, например, Na^+ и K^+ ($K_п = 10^{-16}$ м/с) [22]. Обычно могут пройти через мембрану молекулы размером не более 80 Да [23]. По механизму простой диффузии осуществляется малоспецифичный перенос таких РФЛП, как ^{15}O-O_2, ^{15}O-H_2O и ^{15}O-CO_2.

Облегченная диффузия обеспечивается фиксированными в мембране белками-каналами и (или) подвижными, погруженными в нее белками-переносчиками, связывающими в химической реакции переносимое вещество по одну сторону мембраны и освобождающими его после диффузии по другую ее сторону. Скорость такой диффузии зависит от трансмембранного концентрационного градиента переносимого вещества, количества переносчика, а также скоростей связывания вещества переносчиком и его освобождения на противоположной поверхности мембраны. Ионные каналы позволяют осуществлять диффузию с высокой специфичностью, при этом большинство веществ переносится через мембрану посредством специфичных белков-переносчиков, обеспечивающих более высокую по сравнению с простой диффузией скорость облегчённой диффузии. По такому механизму через мембраны проходят заряженные частицы (ионы) и большие полярные молекулы (аминокислоты, моносахариды). Потоки веществ в клетку путем диффузии обоих видов практически никогда не прекращаются, поскольку они вовлекаются в метаболические превращения, а их убыль в ней постоянно восполняется извне. Носитель характеризуется селективностью, и он может быть подавлен присутствием подобных молекул, также подходящих для транспорта вещества. С помощью облегченной диффузии может осуществляться не только пассивный, но и активный (см. ниже) транспорт вещества. Облегчённая диффузия не требует специальных энергетических затрат за счёт гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ), что отличает ее от активного трансмембранного транспорта.

Разновидностью облегченной диффузии является обменная диффузия, в которой освобождение проникающего через мембрану и связанного с носителем вещества сопровождается присоединением к нему другой молекулы такого же вещества. Например, Na эритроцитов, благодаря обменной диффузии, быстро обменивается на Na плазмы.

По механизму облегченной диффузии осуществляется перенос глюкозы в клетку [22, 24]. Глюкоза, как молекула высокой полярности и промежуточного размера, вводится в клетку посредством трансмембранных протеиновых транспортеров [GLUT] [8], которые сильно экспрессированы в опухолях из-за увеличенного потребления глюкозы их клетками. Попадая в нее, глюкоза фосфорилируется гексогиназой, а образующийся продукт (глюкоза-6-фосфат) затем начинает гликолитический путь метаболизма. Радиомеченый аналог глюкозы ^{18}F-ФДГ также попадает в клетку по этому механизму, но в отличие от нее он подвергается в ней только первому шагу метаболического пути глюкозы – гликолизу (ее фосфорилированию, катализируемому гексогиназой, в цитоплазме). Образующееся при таком метаболическом захвате ^{18}F-ФДГ соединение ^{18}F-ФДГ-6-PO_4 обладает низкой мембранной проницаемостью и не способно участвовать в дальнейшем метаболизме в большинстве биологических тканей (за исключением печени, селезенки и почек). Оно может накапливаться в клетках различных типов, но преимущественно в опухолях, и удерживаться в них во время ПЭТ-исследования, что и позволяет измерять концентрацию ^{18}F в биоткани.

При введении пациенту препарата ^{18}F-NaF он диссоциирует в крови на катионы натрия (Na^+) и анионы фтора ($^{18}F^-$) и локализуется в его костях в результате прохождения $^{18}F^-$ через клеточную мембрану по механизму обменной диффузии и последующего обмена ионных химических аналогов $^{18}F^-$ и OH^- (химического связывания) в костном минерале гидроксиапатите $Ca_5(PO_4)_3OH$

Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Том 66. № 4

[9, 22]. При присоединении $^{18}F^-$ к компонентам клетки на гидроксиапатитной структуре костной ткани формируются стабильные молекулы ^{18}F-фторапатита (^{18}F-$Ca_5(PO_4)_3$). Инкорпорация таких молекул в кости является медленным процессом, который ускоряется в областях злокачественного поражения костей (ремоделирования). Однако этот механизм остается пока дискуссионным.

2. *Активный транспорт* представляет собой другой тип опосредованного носителем переноса вещества через клеточную или внутриклеточную мембрану (трансмембранный активный транспорт) или через слой клеток (трансцеллюлярный активный транспорт), протекающего против градиента концентрации в сторону больших ее значений, т. е. с затратой свободной энергии организма [23]. Примером механизма, обеспечивающего противоположно направленный активный транспорт ионов, служит важный для сердечной мышцы Na^+/K^+ насос [22]. Функционирование транспортера (белка-переносчика Na^+- Na^+-АТФазы) может быть представлено как насос, обеспечивающий перенос 3 положительных ионов Na^+ из клетки на каждые два положительных иона K^+ в клетку, что поддерживает концентрацию Na^+ внутри нее в 10–20 раз выше, чем снаружи, а концентрацию Na^+ вне ее – во столько же ниже. Эта работа сопровождается накоплением на мембране разности электрических потенциалов. Транспорт Na^+ и K^+ осуществляется за счёт гидролиза АТФ с выделением энергии, требуемой для работы насоса. Активный транспорт глюкозы в клетку осуществляется белком-переносчиком и схож с однонаправленным переносом иона Na^+.

Примером реализации механизма активного транспорта и перфузии является накопление в клетках миокарда ПЭТ-радиотрейсеров ^{82}Rb-хлорида и ^{13}N-аммония [8, 14, 22]. Ион рубидия Rb^+ (химического аналога калия, располагающегося рядом с ним в периодической системе элементов) и полиатомный катион NH_4^+ обладают ионным радиусом, сравнимым с ионным радиусом K^+, и потому подобны Na^+/K^+ насосу. Поскольку такое накопление осуществляется в результате доставки РФЛП к клеткам миокарда потоком крови коронарных артерий, то получаемые ПЭТ-данные отражают также и коронарную перфузию.

По механизму активного клеточного поглощения осуществляются опосредованные транспортером глюкозы 2-го типа (SGLT2) процессы переноса глюкозы из желудочно-кишечного тракта в кровь и обратного всасывания гломерулярно-фильтрованной глюкозы в кровь дистальными почечными канальцами. В отличие от глюкозы, второй процесс с ее аналогом ^{18}F-ФДГ затруднен, и в результате РФЛП остается в мочевыводящих путях, уретре, мочевом пузыре, затрудняя интерпретацию ПЭТ-данных [14, 22, 23].

3. *Специфическое рецепторное связывание* – механизм, основанный на фиксации молекул РФЛП по типу замок–ключ на специфических активных центрах клеточного связывания малых лигандов (таких, как пептидные гормоны и нейротрансмиттеры [14, 22]), обладающих высоким сродством и называемых рецепторами [23]. Этот механизм характеризуется селективностью, конкурентным ингибированием подобными молекулами и возможным достижением насыщения. По такому механизму осуществляется накопление в головном мозге (ГМ) препаратов ^{18}F-flutemetamole (fluoro-PiB), ^{18}F-florbetapir (AV-45) и ^{18}F-florbetaben (BAY 94-9172), ^{11}C PiB, отражающее их присоединение к бета-амилоидам и используемое в ПЭТ-диагностике болезни Альцгеймера (БА). Этот же механизм реализуется при накоплении на поверхности клеток НЭО препарата ^{68}Ga-DOTA-(Tyr3)-октреотида (^{68}Ga-DOTATOC) [25, 26], представляющего собой разновидность аминокислоты в соматостатине. Введенный в кровеносную систему меченный ^{68}Ga аналог гормона соматостатина проявляет сильное соединение с SSTR, сверхэкспрессия которого на поверхности клеток НЭО (и некоторых других опухолей) возникает при перерождении здоровых тканей в ЗНО [12].

4. Механизм *присоединения антител к антигенам* связан с тем, что многие раковые клетки синтезируют большое количество протеинов или глюкопротеинов, являющихся по своей природе антигенами [14, 22], которые могут быть внутриклеточными или экспрессированными на поверхности клеток, а также выделяться из них во внеклеточную тканевую жидкость или в кровообращение. В ответ на онко-антигены иммунная система организма вырабатывает антитела (специализированные защитные белки), которые обладают способностью распознавать раковые клетки в организме и присоединяться к онко-антигенам, экспрессированным на их поверхности. Такое присоединение может сопровождаться последующей интернализацией РФЛП, их деградацией в лизосомы и внутриклеточным захватом РН-метки, увеличивающем удержание активности опухолью [12, 27]. К ассоциируемым с ЗНО антигенам относятся, в частности, простат-специфический мембранный антиген (ПСМА) и антиген CD20, экспрессируемый на клетках лимфомы. Пациенту вводятся радиомеченные МКАТ, которые имитируют активность собственных антител. Вследствие непрозрачности для них биологических мембран они демонстрируют медленное прохождение через межклеточные пространства капилляров, что приводит к более длительному по сравнению с пептидами их накоплению в мишени. Активность в пуле крови также снижается медленно, поскольку они не выводятся через почки [18]. Примерами таких РФЛП являются ^{89}Zr-trastuzumab и ^{89}Zr-pertuzumab, молекулы которых присоединяются к антигенам на поверхности опухолей молочной железы (МЖ) [12].

4. Применения в ПЭТ-исследованиях биопроцессов и диагностике

Сегодня самое широкое применение находят РФЛП на основе радионуклида ^{18}F (обладающего удобным для практики $T_{1/2}$, равным 110 мин, и хорошими визуализационными свойствами), с которыми проводится до 90 % всех ПЭТ-исследований (метаболизма, пролиферации, гипоксии, экспрессии рецепторов эстрогена и др.) [1–3]. На их актуальность указывает и высокая частота выдачи патентов на новые разработки РФЛП, меченных этим РН, составлявшая в 2009–2015 гг. 50–100 в год [28]. Сохраняют свою высокую популярность также РФЛП, меченные биогенными радионуклидами ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O физиологически важных элементов, присутствующих во многих биомолекулах [8, 15, 20, 26]. Распределение меченных ими препаратов в организме адекватно отражает параметры исследуемого биохимического процесса и/или функционального состояния организма. В табл. 1 указаны области применений РФЛП, меченных ^{18}F, ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O. Кроме них, все чаще на практике используются РФЛП на основе нетрадиционных РН – ^{64}Cu, ^{68}Ga, ^{82}Rb, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{124}I и др. Ниже проводится классификация РФЛП для ПЭТ по исследуемым с ними биологическим процессам. В табл. 2 представлена информация о таких процессах и областях применения участвующих в них РФЛП, меченных нетрадиционными РН [6, 12, 17, 29, 30].

Целый ряд РФЛП, меченных ^{11}C и ^{18}F, – радиоактивных аналогов карбогидратов, аминокислот, нуклеотидов и липидов [17] – служат исследованиям метаболизма, проводимым методом ПЭТ для целей онкологии, кардиологии и неврологии. Так, абсолютным лидером по частоте применений остается аналог глюкозы – препарат ^{18}F-ФДГ, поскольку большинство диагностируемых заболеваний

Таблица 1

Механизмы накопления и локализации меченных ^{18}F, ^{11}C, ^{13}N и ^{15}O радиотрейсеров и РФЛП для ПЭТ и их применения
Uptake and localization mechanisms of PET radiotracers and radiopharmaceuticals labeled by 1^{18}F, ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O and their appliances

Радиотрейсеры и РФЛП для ПЭТ	Механизмы накопления и локализации	Применения в клинических исследованиях
^{11}C-раклоприд	Рецепторное связывание. Дофамин D2	Изучение нейрорецепторов и болезни Паркинсона
^{11}C-флюмазенил	Рецепторное связывание. GABA-бензодиазепин	Изучение нейрорецепторов
^{11}C-L-метионин	Облегченная диффузия с амино-кислотным белком, внутри-клеточный захват при синтезе белка или трансметилировании	Локализация аномальных желез при гиперпаратиреодизме, визуализация множественной миеломы
^{11}C-холин	Субстрат для холинкиназы в метаболизме холина	Изучение опухолей простаты
^{11}C-ацетат	Цикл Кребса	Оценка сердечной функции и метаболизма
^{11}C-тимидин	Субстрат для тимидинкиназы (ТК-1) в синтезе ДНК	Оценка синтеза ДНК
^{15}O-кислород	Метаболизм кислорода	Оценка острого инсульта, функции миокарда
^{15}O-вода	Свободная диффузия через мембраны	Церебральное, миокардиальное кровообращение / перфузия
^{13}N-аммоний	Активный транспорт и перфузия	Церебральное, миокардиальное кровообращение
^{18}F-ФДГ	Облегченная диффузия с транспортерами глюкозы. Субстрат для гексокиназы в метаболизме глюкозы	Изучение метаболизма глюкозы в опухолях и миокарде, эпилептических очагов в ГМ, лобно-височной деменции и БА
^{18}F-мизонидазол	Внутриклеточная трансформация и связывание	Изучение гипоксических тканей
^{18}F-тимидин	Субстрат для тимидинкиназы (ТК-1) в синтезе ДНК	Изучение пролиферации
^{18}F-этилтирозин	–	Детектирование опухолей ГМ
^{18}F-метилтирозин	Облегченная диффузия с амино-кислотным белком, внутри-клеточный захват при синтезе белка или трансметилировании	Дифференцирование доброкачественных и злокачественных опухолей
^{18}F этилтирозин	–	Детектирование опухолей
^{18}F-ДОФА	Транспорт аминокислот и синтез белка. Предшественник для синтеза дофамина	Изучение дофаминергической системы ГМ при нарушениях движений, меланомабиомаркер
^{18}F-октреотид	Связывание с соматостатиновым рецептором	Изучение НЭО, в частности, карциноидных опухолей.
^{18}F-холин ^{18}F-этилхолин ^{18}F-пропилхолин ^{18}F-метилхолин	Субстраты для холинкиназы в метаболизме холина.	Выявление опухолей по увеличенному накоплению радиомеченого холина
^{18}F-эстрадиол	Специфическое связывание с эстрогенными рецепторами	Детектирование опухолей молочной железы
^{18}F-FDDNP	–	Детектирование амилоидных бляшек и БА
^{18}F-фаллиприд	Рецепторное связывание. Дофа-минергические D2 рецепторы	Изучение нейрорецепторов и болезни Паркинсона
^{18}F-MPPF	Рецепторное связывание. Серо-тониновые рецепторы 5HT1A	Изучение нейрорецепторов и болезни Паркинсона
^{18}F-NaF	Инкорпорация в кристаллы гидроксиапатитов в костях	Визуализация костей
RGD пептид ^{18}F-FBE[c(RGDyK)] 2	Рецепторное связывание. Рецепторы интегринов (αVβ3) на эндотелиальных клетках новообразованных сосудов	Изучение ангиогенеза

связано с изменением скорости накопления глюкозы в клетках [1–3, 8, 20]. В ПЭТ-диагностике онкологических заболеваний он эффективен, поскольку подавляющее количество опухолей в сравнении с нормальными тканями характеризуется повышенным потреблением глюкозы, а биологическая активность опухоли прямо пропорциональна степени ее метаболического захвата. Патологии, связанные с сердцем, обнаруживаются по снижению поглощения ^{18}F-ФДГ его клетками, обычно поглощающими много глюкозы. Так, при ишемической болезни сердца отсутствие накопления ^{18}F-ФДГ в миокарде может говорить о рубцовых (необратимых) изменениях в нем, а поглощение этого аналога глюкозы в области снижения миокардиального кровотока свидетельствует о наличии живых участков миокарда (жизнеспособности миоцитов), поскольку глюкоза является основным субстратом для производства АТФ и выживания клеток. Использование ^{18}F-ФДГ в неврологии основано на эффективности ПЭТ в выявлении нарушений метаболизма глюкозы, являющегося практически единственным источником энергии в клетках ГМ, диагностике его первичных опухолей, оценке их лечения, изучении различных видов слабоумия, ранней диагностике БА. В исследованиях метаболизма применяются и другие РФЛП, в частности, ^{11}C-ацетат, ^{11}C-холин, ^{18}F-холин, ^{11}F-этилхолин, используемые для визуализации злокачественных опухолей ГМ, печени, предстательной железы (ПЖ), а также МЖ [22].

Поскольку ЗНО часто демонстрируют увеличение скорости синтеза протеинов, в котором аминокислоты играют ключевую роль [22], то для исследования этого процесса используются аминокислотные радиотрейсеры такие, как ^{18}F-ДОФА, ^{11}C-метионин, ^{18}F-этилтирозин, повышенное поглощение которых в опухолевой ткани позволяет осуществлять ее ПЭТ-визуализацию. Аминокислоты, меченные, как правило, ^{11}C либо ^{18}F, переносятся через мембрану клетки различными аминокислотными транспортерами [12], которые активируются в опухолевой ткани или могут служить субстратом для специальных ферментов, также активируемых в патологических состояниях (например, тирозинкиназы). Быстрое накопление в опухолевой ткани ^{11}C-метионина ассоциируется с активизацией аминокислотного транспортера L-типа (LAT1) и пролиферацией микроциркуляторного русла опухоли ГМ, и позволяет проводить ее ПЭТ-визуализацию с высокой чувствительностью (76–91 %) и специфичностью (75–100 %) [31]. Введенный пациенту препарат ^{18}F-ДОФА захватывается дофаминовыми нейронами и декарбоксилируется в меченный ^{18}F дофамин, скорость накопления которого коррелирует с количеством функциональных дофаминэргических нейронов, этот препарат эффективен в диагностике болезни Паркинсона, а также в визуализации НЭО [9, 20]. Накопление препарата ^{18}F-этилтирозина в опухоли отражает скорость трансмембранного переноса аминокислоты в ее клетки

[32], этот РФЛП перспективен в дифференциации остающихся после лечения тканей опухоли и воспалений.

Ряд РФЛП используется в качестве маркеров пролиферации (клеточного роста). ПЭТ-исследования с ^{18}F-тимидином, ^{11}C-тимидином, ^{11}C-холином, ^{18}F-холином позволяют получать информацию, отражающую повышенную скорость пролиферации опухолевых клеток (агрессивность опухоли) [9]. Маркер синтеза ДНК препарат ^{11}C-тимидин является действенным заменителем нуклеозида ДНК (тимидина) и потому используется напрямую в таком синтезе. Наиболее многообещающим РФЛП является ^{18}F-тимидин, который поступает в раковые клетки посредством нуклеозидных транспортеров [12]. Его накопление в них отражает активность тимидинкиназы и скорость пролиферации опухолевых клеток [20], однако он не интегрируется в ДНК и не отражает непосредственно скорость синтеза ДНК. Препарат ^{11}C-холин, испытывая в организме химические превращения, производит продукты, являющиеся субстратами для синтеза клеточных мембран. ЗНО, поглощаясь в которых холин фосфорилируется с помощью фермента холинкиназы до фосфорилхолина, инкорпорируемого в фосфолипиды, характеризуются увеличенной по сравнению со здоровыми тканями скоростью синтеза клеточных мембран. Повышенное поглощение ^{11}C-холина в опухолях успешно используется для их обнаружения и дифференциальной диагностики в ГМ, ПЖ, легких и пищеводе и при планировании лечения рака ПЖ [12, 31].

Нарушение утилизации кислорода клетками ЗНО в процессе метаболизма приводит к образованию в опухоли гипоксических областей, появляющихся в результате высокого уровня пролиферации и формирования патологического кровоснабжения. Одним из ключевых эффектов возникающего гипоксического состояния является переход от окислительного к гликолитическому метаболизму. Препараты ^{18}F-мизонидазол, ^{18}F-FAZA, ^{64}Cu-ATSM демонстрируют повышенное накопление в опухолевой ткани по механизму, основанному на ферментах, активируемых в гипоксическом состоянии [9], что позволяет исследовать гипоксию. Оценка кислородного статуса ЗНО и идентификация области гипоксии в объеме опухоли оказывается крайне важной для точной настройки режимов терапии и персонализированного подхода к лечению, поскольку эта область характеризуется повышением устойчивости к лечению (в том числе к ее облучению), а терапевтический эффект во многих случаях применения цитостатиков и внешнего облучения может приводить к изменению размера области гипоксии в объеме опухоли. Препарат ^{18}F-мизонидазол, являющийся золотым стандартом среди этих РФЛП, используется для измерений жизнеспособной гипоксической ткани [20]. Он эффективен для прогнозирования развития опухолей головы, шеи и легких, а также оценки их отклика на лучевую терапию [17]. Состояние хронической гипоксии характерно для солидных опухолей. В качестве суррогатного маркера гипоксии используется препарат ^{18}F-ФДГ [33].

Лиганд-рецепторное взаимодействие позволяет исследовать экспрессию рецепторов. Так, для ее исследования применяются РФЛП, специфично связывающиеся с отдельными типами рецепторов центральной нервной системы. Они позволяют получать ценную информацию о механизмах рецепторных взаимодействий и количественных характеристиках плотности и распределения рецепторов в различных отделах мозга (например, ^{11}C-флюмазенил) [34]. ПЭТ-исследования с такими РФЛП могут давать информацию об изменениях рецепторной системы, происходящих на различных стадиях заболевания и в процессе его лечения, например, функционирования рецепторов D2 дофамина при различных видах психической патологии. Препарат ^{18}F-флюмазенил обладает высоким сродством к центральным бензодиазепиновым рецепторам, позволяя определять точную локализацию эпилептогенного очага, необходимую для выполнения хирургической операции [26]. Меченные ^{68}Ga пептиды, ^{68}Ga-DOTATATE, ^{68}Ga-DOTANOC и ^{68}Ga-DOTATOC [12, 35], взаимодействующие с SSTR, предоставляют необходимую для оценки НЭО информацию о статусе этих рецепторов. Пептиды, меченные ^{68}Ga, ^{43,44}Sc, ^{86}Y, ^{110m}In, используются в биомедицинской практике для ПЭТ-диагностики, проводимой, в том числе с целью планирования прицельной терапии в тераностике. Так, для диагностики и лечения рака ПЖ успешно применяется ПСМА, меченный ^{68}Ga и ^{177}Lu соответственно [36]), а для диагностики и пептидно-рецепторной радионуклидной терапии (ПРРНТ) НЭО – препараты ^{68}Ga-DOTATOC/DOTATATE и ^{177}Lu-DOTATOC/DOTATATE соответственно [37]. Еще один РФЛП этой группы ^{18}F-эстрадиол позволяет осуществлять ПЭТ-визуализацию экспрессии рецепторов эстрогена при диагностике рака тела матки [17].

К РФЛП, предназначенным для исследования экспрессии антигенов, относятся, прежде всего, МКАТ и их производные, меченные РН с большим $T_{1/2}$ (^{89}Zr и ^{124}I). Присоединяясь к онко-антигенам, экспрессированным на поверхности раковых клеток, они позволяют исследовать патологические процессы с медленной (~ суток) фармакокинетикой, требующие длительного времени накопления РФЛП в очаге поражения. Так, МКАТ и их производные, меченные ^{89}Zr, имеют большой потенциал применения в планировании радиоиммунной терапии (РИТ) (^{89}Zr-cetuximab) [38, 39], иммуно-ПЭТ (DN30) [27] и детектировании ЗНО (CD20, CD 44v6, ^{89}Zr-trastuzumab) [12], а те же препараты, меченные ^{124}I, используются для исследований рака щитовидной железы (^{124}I-NaI) [12], солидных опухолей (^{124}I-girentuximab) [40], изучения апоптоза (^{124}I-АннексинV) [17].

Для ПЭТ-исследований динамических процессов (прежде всего, в ядерной кардиологии) используются РФЛП, меченные ^{38}K, $^{51, 52, 52m}$Mn, ^{62,64}Cu, ^{68}Ga, ^{75}Br, ^{82}Rb, ^{94m}Tc (табл. 2). Наибольшим потенциалом среди них обладает препарат ^{82}Rb-хлорид рубидия, используемый в виде ионов, благодаря его сходству с физиологическим одновалентным катионом калия. Исследования с этим РФЛП проводятся в целях диагностики коронарного кровотока в динамике, дефицит которого ниже определенного уровня может с большой вероятностью указывать на наличие нежизнеспособных тканей (нефункционирующих областей миокарда). Радиотрейсер ^{15}O-O_2, являясь свободно диффундирующим газом, используется для измерений мозгового кровотока, а также изучения метаболизма кислорода миокардом. ^{13}N-аммоний применяется для ПЭТ-визуализации перфузии миокарда, количественных исследований миокардиальной и церебральной перфузии, а также оценки жизнеспособности ткани (накопление NH_4^+ в сердечной мышце демонстрирует ее жизнеспособность). Препарат ^{15}O-H_2O востребован для количественных измерений мозгового кровотока, мозговой и миокардиальной перфузии и перфузии опухолей [26].

Накопление препарата ^{18}F-NaF в костях ассоциируется с кристаллизацией гидроксиапатита в остеобластическом процессе ремоделирования костей. Его повышенное поглощение в них отражает увеличение регионального кровотока и метаболизма костей, подобное тому, которое наблюдается при злокачественных поражениях костей и активности остеобластов. Этот препарат используется для детектирования первичных остеобластических опухолей и метастазов в кости, в частности, при раке ПЖ [22, 26].

Таблица 2

РФЛП для ПЭТ на основе нетрадиционных РН и их применения
PET radiopharmaceuticals on basis of nontraditional radionuclides and their appliances

РН	Основные меченные РН препараты	Исследуемые биопроцессы	Область применения препаратов
^{38}K	В виде ионов	Миокардиальный кровоток	Визуализация перфузии миокарда
^{51}Mn ^{52}Mn ^{52m}Mn	В виде ионов	Перфузия Метаболизм	Диагностика и лечение заболеваний крови. Визуализация миокарда
^{52}Fe	Эритроциты	Метаболизм	Диагностика костного мозга
^{55}Co	В виде ионов	Нейродегенеративные процессы	Диагностика накопления Ca^{2+} в ГМ
^{62}Cu	^{62}Cu- PTSM	Перфузия Метаболизм опухолей	Оценка перфузии сердца, ГМ, почек, опухолей
^{64}Cu	^{64}Cu-ATSM Аналоги соматостатина ^{64}Cu-меченные антитела ^{64}Cu-Аннексин V В виде ионов	Гипоксия. Метаболизм Перфузия. Экспрессия SSTR, антигенов (CEA, CD20, CD22, ПСМА), фосфатидилсерина в клеточной мембране	Планирование РИТ Диагностика НЭО, колоректальных опухолей. Дозиметрия *in vivo* Контроль терапии Изучение апоптоза
^{68}Ga	В виде ионов ^{68}Ga-DOTATOC ^{68}Ga-DOTANOC ^{68}Ga-PSMA-617 ^{68}Ga-BBN-RGD ^{68}Ga-меченные антитела	Регионарный миокардиальный и легочный кровоток Экспрессия SSTR-II, SSTR -III, SSTR-V	Диагностика ЗНО Планирование и оценка ПРРНТ Диагностика воспалительных заболеваний Визуализация SSTR
^{75}Br	^{75}Br-BFB Нейролептики Зимелидин	Церебральная перфузия Экспрессия рецепторов	Изучение дофаминовых, серотониновых и нейролептических рецепторов
^{76}Br	^{76}Br-MBBG ^{76}Br- серотонин ^{76}Br-SCH23390	Экспрессия рецепторов	Планирование РИТ. Изучение серотониновых и D2 рецепторов
^{82}Rb	^{82}Rb-хлорид рубидия В виде ионов	Перфузия почек, миокарда	Оценка миокардиального кровотока
^{86}Y	^{86}Y-меченные антитела ^{86}Y-цитрат ^{86}Y-DOTATOC	Медленные биопроцессы Экспрессия антигенов CEA, CD20, CD22, ПСМА	Планирование РНТ Диагностика рака ПЖ и метастазов в опухоли
^{89}Zr	^{89}Zr-rituximab (CD20) ^{89}Zr-trastuzumab ^{89}Zr-AMG 211	Медленные биопроцессы Экспрессия антигенов	Планирование РИТ Оценка поглощения МКАТ тканями опухоли
^{94m}Tc	^{94m}Tc-пертехнетат, ^{94m}Tc-MIBI и др.	Перфузия	Перфузия миокарда. Дозиметрия *in vivo*
^{124}I	^{124}I-МИБГ ^{124}I-girentuximab ^{124}I- NaI,^{124}I-АннексинV	Экспрессия антигенов CEA, CD20,CD22, ПСМА и фосфатидилсерина	Диагностика ЗНО. Изучение апоптоза

5. Аспекты регулирования обращения препаратов

В большинстве стран мира широкомасштабное коммерческое производство и мелкомасштабное изготовление РФЛП для ПЭТ разрешено в радиофармацевтической промышленности и радиофармацевтических отделениях медицинских учреждений соответственно, при этом оба эти вида деятельности являются лицензируемыми и контролируемыми. Они регулируются национальными компетентными органами такими, как Административное управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) [12]. Национальные фармакопеи служат официальным руководством по стандартам качества лекарственных средств (ЛС), призванным предотвращать вывод на рынок не соответствующих им продуктов и снижать риски для здоровья населения.

РФЛП являются специальной категорией ЛС, для которой характерен строгий режим регулирования их обращения. Клиническое использование РФЛП базируется на целой серии нормативных и юридических обоснований. Применение РФЛП контролируется в отношении как их качества, так и радиоактивного излучения. Так, регулируемый FDA контроль качества РФЛП включает в себя проведение доклинических испытаний препарата в малой дозировке для оценки безопасности, стабильности, фармакокинетики, фармакологических эффектов и механизмов действия при клиническом использовании, а также его клинических испытаний с формированием основного протокола исследований фармакокинетики, фармакологии и биораспределения в теле пациента [2]. После его утверждения выдается регистрационное удостоверение (РУ) и разрешение для вывода РФЛП на рынок, необходимые для коммерческого производства и применения в клинических или исследовательских целях на человеке. В табл. 3 приведены данные об 11 разрешенных FDA к применению РФЛП для ПЭТ в онкологии (^{18}F-ФДГ, ^{18}F-NaF, ^{18}F-flucicovine, ^{11}C-холин, ^{68}Ga-DOTATATE, ^{68}Ga-DOTATOC), кардиологии (^{82}Rb-хлорид, ^{13}N-аммоний, ^{18}F-ФДГ) и неврологии (^{18}F-flutemetamol, ^{18}F-florbetaben, ^{18}F-ФДГ) [45, 46]. После проведения подобных испытаний в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (GLP) десять РФЛП для ПЭТ зарегистрированы и разрешены EMA для применения в онкологии: ^{11}C-ацетат, ^{11}C-метионин, ^{18}F-ДОФА, ^{18}F-этилтирозин, ^{18}F-NaF, ^{18}F-ФДГ, ^{18}F-МИЗО, ^{18}F-холин, ^{68}Ga-DOTATOC, ^{18}F-тимидин [12].

В РФ производство РФЛП осуществляется производителями ЛС, имеющими лицензию на их производство и подтверждение соответствия лицензиата Правилам надлежащей производственной практики (Правилам). Согласно Государственному реестру лекарственных средств РФ, по состоянию на 2018 г. шесть производителей ^{18}F-ФДГ имели государственную регистрацию этого РФПЛ [43]. При этом государственной регистрации не подлежат РФПЛ, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и используемые только для нужд того медицинского учреждения, где они изготовлены. Радиационное

Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Том 66. № 5

Таблица 3

РФЛП для ПЭТ, зарегистрированные FDA
FDA approved PET radiopharmaceuticals

РФЛП /год получения РУ	Компания – заявитель	Торговая марка	Утвержденные показания к применению (для взрослых)
^{18}F-NaF /1972	Разные	–	Определение областей с измененным образованием костной ткани
^{82}Rb-хлорид рубидия /1989	Bracco Diagnostics Draximage	Cardiogen-82® Ruby-Fill®	Исследование перфузии миокарда, дифференцирование нормальных и нарушенных областей миокарда при подозрении на инфаркт миокарда.
^{18}F-ФДГ /1994 (очаги эпилепсии) /2004 (метаболизм)	Разные	–	РФЛП для оценки нарушенного метаболизма глюкозы в онкологии, гибернации миокарда, идентификации областей аномального метаболизма глюкозы, связанного с источниками приступа эпилепсии.
^{13}N-аммоний /2007	Разные	–	ПЭТ-диагностика миокарда в условиях покоя или фармакологического стресса для оценки перфузии миокарда при предполагаемом или имеющемся заболевании коронарной артерии.
^{18}F-florbetapir /2012	Eli Lilly	Amyvid™	–
^{11}C-холин /2012	Разные	–	ПЭТ-визуализация при предполагаемом рецидиве рака простаты на основе повышенного уровня ПСА крови после терапии и неинформативной сцинтиграфии костей, КТ или МРТ с целью идентификации локализации рецидива рака для последующего гистологического подтверждения.
^{18}F- flutemetamol /2013 ^{18}F-florbetaben /2014	GE Healthcare Life Molecular Imaging	Vizamyl™ Neuraceq™	Визуализация ГМ и оценка плотности амилоидных нейритических бляшек у взрослых пациентов с когнитивными расстройствами для оценки БА или других случаев снижения интеллекта
^{18}F-flucicovine /2016	Blue Earth Diagnostics	Axumin™	ПЭТ-визуализация при подозрении на рецидив рака ПЖ при повышенном уровне ПСА крови после терапии
^{68}Ga-DOTATATE /2016 ^{68}Ga-DOTATOC	Advanced Accelerator Applications University of Iowa	Netspot™ –	Локализация соматостатиновых рецепторов у взрослых пациентов и детей с положительным результатом диагностики НЭО

регулирование РФЛП включает в себя лицензирование производственных мощностей на соответствие требованиям Правил, сертификацию, валидацию технологий и методов, обеспечение РБ [2, 3]. Требования Правил направлены на защиту РФЛП от воздействия окружающей среды, в том числе персонала. Работа с РФЛП контролируется требованиями по РБ, направленными как на охрану окружающей среды, так и персонала, от воздействия излучения радиоактивного продукта.

Заключение

Применение РФЛП в ПЭТ-исследованиях демонстрирует тенденцию к росту, что связано во многом с развитием персонифицированной медицины, предусматривающей предсимптоматическую диагностику, предсказательный отклик на терапию и ее мониторинг. Уникальные клинические, операционные, регуляторные требования к РФЛП по сравнению с обычными ЛС составляют основу для разработки новых автоматизированных модулей для операционных процедур синтеза, обеспечения воспроизводимости продукта и его получения согласно действующим стандартам. Проведение ПЭТ-исследований основывается на участии вводимых пациенту РФЛП в биологических процессах в качестве маркеров, позволяющем устанавливать особенности их протекания в области интереса, и на их селективном накоплении в патологических очагах, обеспечивающем возможность точной локализации этих очагов. Успех применения радиомеченых препаратов в ПЭТ-диагностике зависит от знания их свойств, закономерностей участия в биологических процессах, механизмов накопления и локализации РФЛП, облегчающего понимание причин их нормального физиологического и аномального распределения в организме и способствующего корректной интерпретации получаемых данных ПЭТ-исследований. Наиболее перспективными для развития становящейся все более популярной тераностики являются механизмы связывания РФЛП с рецепторами и антигенами. При этом многие механизмы все еще остаются недостаточно изученными, и функциональная ПЭТ-визуализация способна внести свой вклад в решение этой проблем. Наблюдаемый в последние годы в мире тренд увеличения числа официально зарегистрированных РФЛП для ПЭТ будет сохраняться в связи с растущим интересом клиницистов к этому методу и участием в их создании большого числа групп разработчиков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.12.2020. Принята к публикации: 20.01.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 23.12.2020. Accepted for publication: 20.01.2021.

Topical Issues of Radiopharmaceuticals Appliance in PET Studies

A.V. Khmelev[1,2]

[1]Research Institute – Federal research Center for Project Evaluation and Consulting Services, Moscow, Russia
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russiaa

Contact person: Aleksandr Vasilyevich Khmelev: ale-khmelev@yandex.ru

CONTENT

Introduction
1. Requirements to radiopharmaceuticals
2. Factors affecting the biodistribution in organism
3. Uptake and localization mechanisms
4. Appliance in PET studies of biological processes and diagnostics
5. Aspects of regulation of radiopharmaceuticals circulation
Conclusion

Key words: *radiopharmaceuticals, radionuclide, localization mechanism, PET*

For citation: Khmelev AV. Topical Issues of Radiopharmaceuticals Appliance in PET StudiesSupport of Occupational Radiation Protection during. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):66-77.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-66-77

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1.Vallabhajosula S. Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. Berlin: Heidelberg: Springer-Verlag, 2009. 133 p.
2. Saha G.B. Basics of PET Imaging. Physics, Chemistry and Regulation. New York: Springer, 2010. 241 p.
3. Хмелев АВ. Позитронная эмиссионная томография: физико-технические аспекты. М.: Тровант, 2016. 336 с.
4. Zimmermann R.G. Industrial Constraints in the Selection of Radionuclides and the Development of New Radiopharmaceuticals // World J. Nucl. Med. 2008. No. 7. P. 126-34.
5. Qaim M. Development of Cyclotron Radionuclides for Medical Applications: from Fundamental Nuclear Data to Sophisticated Production Technology. In: WTTC15: Proceedings of WTTC15; 2014 Aug 18-21. Prague, Czech Republic, 2014. P. 18-20.
6. Хмелев А.В. Анализ состояния радионуклидного обеспечения позитронной эмиссионной томографии // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019 Т.64, № 6. С. 70-81.
7. Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. М.: Издат. дом МЭИ, 2014. 282 с.
8. Davidson C.D., Phenix C.P., Tai T.C., Khaper N., Lees S.J. Searching for Novel PET Radiotracers: Imaging Cardiac Perfusion, Metabolism and Inflammation // Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2018. V.8, No. 3. P. 200-27. PMID: 30042871. PMCID: PMC6056242.
9. Wadsak W., Mitterhauser M. Basic and Principles of Pharmaceuticals for PET/CT // E.J.R. 2010. No. 73. P. 461-469. DOI: 10.1016/j.ejrad .2009.12.022. PMID: 20181453.
10. Miller P.W., Long N.J., Vilar R., Gee A.D. Synthesis of 11C, 18F, 15O and 13N Radiolabels for Positron Emission Tomography // Angew. Chem. Int. Ed. 2008. No. 47. P. 8998-9033. DOI: 10.1002/anie .200800222. PMID: 18988199.
11. Zimmermann R.G. Why Are Investors not Interested in My Radiotracer? The Industrial and Regulatory Constraints in the Development of Radiopharmaceuticals // Nucl. Med. Biol. 2013. No. 40. P. 155-166. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2012.10.012. PMID: 23218796.
12. Lau J., Rousseau E., Kwon D., Lin K.-S., Bénard F., Chen X. Insight Into the Development of PET Radiopharmaceuticals for Oncology // Cancers. 2020. V.12, No. 5. P. 1312-1365. DOI: 10.3390/cancers12051312. PMID: 32455729. PMCID: PMC7281377.
13. Mourtada F., Sims-Mourtada J., Azhdarinia A., Yang D.J. Regulatory Requirements for PET Radiopharmaceuticals Production: Is Automation an Answer? // Current Medical Imaging. 2008. V.4, No. 1. P. 28-33. DOI: 10.2174/157340508783502804.
14. Vallabhajosula S., Killeen R.P. Osborne J.R. Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals: Role of Radiochemical/Pharmaceutical Purity, Physiological, and Pharmacologic Factors // Semin. Nucl. Med. 2010. No. 40. P. 220-241. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2010.02.004 PMID: 20513446.
15. Ziessman H., O'Malley J. Nuclear Medicine: the Requisites. Philadelphia: Saunders, 2014. 464 p.
16. Kamkaew A., Ehlerding E.B., Cai W. Nanoparticles as Radiopharmaceutical Vectors // Radiopharmaceutical Chemistry / Eds. Lewis J., Windhorst A., Zeglis B. New York: Springer, Cham, 2019. P. 181-203.
17. Lee Y.S. Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging // The Open Nuclear Medicine Journal. 2010. No. 2. P. 178-185.
18. Jeong J.M. Application of a Small Molecule Radiopharmaceutical Concept to Improve Kinetics // Nucl. Med. Mol. Imaging. 2016. No. 50. P. 99-101. DOI: https://doi.org/10.1007/s13139-015-0369-6.
19. Waterhouse R.N. Determination of Lipophilicity and Its Use as a Predictor of Blood-Brain Barrier Penetration of Molecular Imaging Agents // Mol. Imaging. Biol. 2003. V.5, No. 6. P. 376-89. DOI: 10.1016/j.mibio .2003.09.014 PMID: 14667492.
20. Silindir M., Özer A.Y. Recently Developed Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography (PET) // Fabad. J. Pharm. Sci. 2008. No. 33. P. 153-62.
21. Colom M., Vidal B., Zimmer L. Is there a Role for GPCR Agonist Radiotracers in PET Neuroimaging? // Front. Mol. Neurosci. 2019. No. 12. P. 255-94. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00255. PMID: 31680859. PMCID: PMC6813225.
22. Komal S., Nadeem S., Faheem Z., Raza A., Sarwer K., Umer H., et al. Localization Mechanisms of Radiopharmaceuticals. 2020. Available from: https://www.intechopen.com/online-first/localization-mechanisms- of-radiopharmaceuticals. DOI:10.5772/intechopen.94099.
23. Ponto J.A. Mechanisms of Radiopharmaceutical Localization / Ed. Norenberg J. // UNM College of pharmacy. 2012. V.16, No. 4. P. 2-35.
24. Lim M.M.D., Gnerre J., Gerard P. Mechanisms of Uptake of Common Radiopharmaceuticals RadioGraphics Fundamentals: Online Presentation // Radiographics. 2018. V.38, No.5. P. 1550-1551. Available from: https://doi.org/10.1148/rg.2018180072.
25. Kilian K. 68Ga-DOTA and Analogs: Current Status and Future Perspectives // Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2014. No. 19. P. 13-21. DOI: 10.1016/j.rpor.2014.04.016. PMID: 28443194.
26. Huang Y.Y. An Overview of PET Radiopharmaceuticals in Clinical Use: Regulatory, Quality and Pharmacopeia Monographs of the United States and Europe. 2018. Available from: https://www.intechopen.com /books/nuclear-medicine-physics/an-overview-of-pet-radiopharmaceuticals-in-clinical-use-regulatory-quality-and-pharmacopeia-monograp. DOI:10.5772/intechopen.79227.
27. Perk L.R., Stigter-van Walsum M., Visser G.W., Kloet R.W., Vosjan M.J.W.D., Leemans C.R., et al. Quantitative PET Imaging of Met-Expressing Human Cancer Xenografts with 89Zr-Labelled Monoclonal Antibody DN30 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2008. No. 35. P. 1857-1867. Available from: https://doi.org/10.1007/s00259-008-0774-5
28. Brooks A.F., Drake L.R., Stewart M.N., Cary B.P., Jackson I.M., Mallette D., et al. Fluorine-18 Patents (2009–2015). Part 1. Novel Radiotracers // Pharm. Pat. Anal. 2016. V.5, No.1. P. 17-47. DOI: 10.4155/ppa.15.36. PMID: 26670619. PMCID: PMC5561792.
29. Pagani M., Stone-Elander S., Larsson S.A. 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. V.24, No. 10. P. 1301-1327. DOI: 10.1007/s002590050156. PMID: 9323273.
30. Jødal L., Le Loirec C., Champion C. Positron Range in PET Imaging: Non-Conventional Isotopes // Physics in Medicine and Biology IOP Publishing. 2014. V.59. P. 7419-7434. Available from: https://www.hal .archives-ouvertes.fr/hal-01174227.
31. Jung J., Ahn B.-C. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. Brain Tumor Res Treat. 2018. V.6, No. 2. P. 47-53. DOI: 10.14791/btrt.2018.6.e13.PMID: 30381916. PMCID: PMC6212689.
32. Зыков Е.М., Поздняков А.В., Костеников Н.А. Рациональное использование ПЭТ и ПЭТ-КТ в онкологии // Практическая онкология. 2014. Т.15, № 1. С. 31–6.
33. Lopci E., Grassi I., Chiti A., Nanni C., Cicoria G., Toschi L., et al. PET Radiopharmaceuticals for Imaging of Tumor Hypoxia: a Review of the Evidence // Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014. V.4, No. 4. P. 365-384. PMID: 24982822. MCID: PMC4074502.
34. Andersson J.D., Halldin C. PET Radioligands Targeting the Brain GABAA/Benzodiazepine Receptor Complex // J. Label. Compd. Radiopharm. 2013. No. 56. P. 196-206. DOI: 10.1002/jlcr.3008. PMID: 24285326.
35. Meisenheimer M., Saenko Yu., Eppard E. Gallium-68: Radiolabeling of Radiopharmaceuticals for PET Imaging- a Lot to Consider. 2019. Available from: https://www.intechopen.com/books/medical- isotopes/gallium-68-radiolabeling-of-radiopharmaceuticals-for-pet-imaging-a-lot-to-consider. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.90615.
36. Weineisen M., Schottelius M., Simecek J., Baum R.P., Yildiz .A., Beykan S., et al. 68Ga- and 177Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies // J. Nucl. Med. 2015. V.56, No. 8. P. 1169-1176. PMID: 26089548. DOI: 10.2967/jnumed.115.158550.
37. Werner R.A., Bluemel C., Allen-Auerbach M.S., Higuchi T., Hermann R. 68Gallium- and 90Yttrium-/ 177Lutetium: "Theranostic Twins" for Diagnosis and Treatment of NETs // Ann. Nucl. Med. 2015. No. 29 P. 1-7. DOI: https://doi.org/10.1007/s12149-014-0898-6.
38. Van de Watering F.C.J., Rijpkema M., Perk L., Brinkmann U., Oyen W.J.G., Boer-

Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Том 66. № 5

man O.C., et al. Zirconium-89 Labeled Antibodies: a New Tool for Molecular Imaging in Cancer Patients // Biomed. Res. Int. 2014. V.2014. 203601. DOI: 10.1155/2014/203601. PMID: 24991539.
39. Dijkers E.C., Kosterink J.G., Rademaker A.P., Perk L.R., van Dongen G.A.M.S., Bart J., et al. Development and Characterization of Clinical-Grade 89Zr-Trastuzumab for HER2/New ImmunoPET Imaging // J. Nucl. Med. 2009. No. 50. P. 974-981. PMID: 19443585 DOI: 10.2967/jnumed.108.060392.
40. Mahajan S., Divgi C.R. The Role of Iodine-124 Positron Emission Tomography In Molecular Imaging // Clin. Transl. Imaging. 2016. V.4. No. 4. P. 297-306. PMID: 27158012. DOI: 10.1016/j.cpet.2008.05.001.
41. FDA-Approved Radiopharmaceutical // Cardinal Health. 2019. Rev. 21/6.26.20. Available from: https://www.cardinalhealth.com/content/ dam/corp/web/documents/fact-sheet/cardinal-health-fda-approved-radiopharmaceuticals.pdf.
42. Clarke B.N. PET Radiopharmaceuticals: what's New, what's Reimbursed, what's Next? // J. Nucl. Med. Tech. 2018. V.46, No. 1. P. 12-16. PMID: 29438008. DOI: 10.2967/jnmt.117.205021.
43. Зелинская Е. Радиофармацевтика – уникальное направление фармацевтической индустрии // Новости GMP. 2018. Т.2, № 16. С. 55-70.

REFERENCES

1. Vallabhajosula S. Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009. 133 p.
2. Saha G.B. Basics of PET Imaging. Physics, Chemistry and Regulation. New York, Springer, 2010. 241 p.
3. Khmelev A.V. Positron Emission Tomography: Physical and Technical Aspects. Moscow, Trovant Publ., 2016. 336 p. (In Russ.).
4. Zimmermann R.G. Industrial Constraints in the Selection of Radionuclides and the Development of New Radiopharmaceuticals. World J. Nucl. Med. 2008;7:126-34.
5. Qaim M. Development of Cyclotron Radionuclides for Medical Applications: from Fundamental Nuclear Data to Sophisticated Production Technology. In: WTTC15: Proceedings of WTTC15; 2014 Aug 18-21. Prague, Czech Republic Publ., 2014. P. 18-20.
6. Khmelev A.V. Analysis of Positron Emission Tomography Providing with Radionuclides. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;6:70-81. (In Russ).
7. Kodina G.E., Krasikova R.N. Methods of Production of Radiopharmaceuticals and Radionuclide Generators for Nuclear Medicine. Moscow, Izdat. Dom MEI Publ., 2014. 282 p. (In Russ.).
8. Davidson C.D., Phenix C.P., Tai T.C., Khaper N., Lees S.J. Searching for Novel PET Radiotracers: Imaging Cardiac Perfusion, Metabolism and Inflammation. Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2018;8;3:200-27. PMID: 30042871. PMCID: PMC6056242.
9. Wadsak W., Mitterhauser M. Basic and Principles of Pharmaceuticals for PET/CT. E.J.R. 2010;73:461-469. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.12.022. PMID: 20181453.
10. Miller P.W., Long N.J., Vilar R., Gee A.D. Synthesis of 11C, 18F, 15O and 13N Radiolabels for Positron Emission Tomography. Angew. Chem. Int. Ed. 2008;47:8998-9033. DOI: 10.1002/anie.200800222. PMID: 18988199.
11. Zimmermann R.G. Why Are Investors not Interested in My Radiotracer? The Industrial and Regulatory Constraints in the Development of Radiopharmaceuticals. Nucl. Med. Biol. 2013;40:155-166. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2012.10.012. PMID: 23218796.
12. Lau J., Rousseau E., Kwon D., Lin K.-S., Bénard F., Chen X. Insight Into the Development of PET Radiopharmaceuticals for Oncology. Cancers. 2020;12;5:1312-1365. DOI: 10.3390/cancers12051312. PMID: 32455729. PMCID: PMC7281377.
13. Mourtada F., Sims-Mourtada J., Azhdarinia A., Yang D.J. Regulatory Requirements for PET Radiopharmaceuticals Production: Is Automation an Answer? Current Medical Imaging. 2008;4;1:28-33. DOI: 10.2174/157340508783502804.
14. Vallabhajosula S., Killeen R.P. Osborne J.R. Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals: Role of Radiochemical/Pharmaceutical Purity, Physiological, and Pharmacologic Factors. Semin. Nucl. Med. 2010;40:220-241. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2010.02.004 PMID: 20513446.
15. Ziessman H., O'Malley J. Nuclear Medicine: the Requisites. Philadelphia, Saunders, 2014. 464 p.
16. Kamkaew A., Ehlerding E.B., Cai W. Nanoparticles as Radiopharmaceutical Vectors. Radiopharmaceutical Chemistry. Eds. Lewis J., Windhorst A., Zeglis B. New York, Springer, Cham, 2019. P. 181-203.
17. Lee Y.S. Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging. The Open Nuclear Medicine Journal. 2010;2:178-185.
18. Jeong J.M. Application of a Small Molecule Radiopharmaceutical Concept to Improve Kinetics. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2016;50:99-101. DOI: https://doi.org/10.1007/s13139-015-0369-6.
19. Waterhouse R.N. Determination of Lipophilicity and Its Use as a Predictor of Blood-Brain Barrier Penetration of Molecular Imaging Agents. Mol. Imaging. Biol. 2003;5;6: 376-89. DOI: 10.1016/j.mibio. 2003.09.014 PMID: 14667492.
20. Silindir M., Özer A.Y. Recently Developed Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography (PET). Fabad. J. Pharm. Sci. 2008;33:153-62.
21. Colom M., Vidal B., Zimmer L. Is there a Role for GPCR Agonist Radiotracers in PET Neuroimaging? Front. Mol. Neurosci. 2019;12:255-94. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00255. PMID: 31680859. PMCID: PMC6813225.
22. Komal S., Nadeem S., Faheem Z., Raza A., Sarwer K., Umer H., et al. Localization Mechanisms of Radiopharmaceuticals. 2020. Available from: https://www.intechopen.com/online-first/localization-mechanisms-of-radiopharmaceuticals. DOI:10.5772/intechopen.94099.
23. Ponto J.A. Mechanisms of Radiopharmaceutical Localization. Ed. Norenberg J. UNM College of pharmacy. 2012;16;4:2-35.
24. Lim M.M.D., Gnerre J., Gerard P. Mechanisms of Uptake of Common Radiopharmaceuticals. RadioGraphics Fundamentals |Online Presentation. Radiographics. 2018;38;5:1550-51. Available from: https://doi.org/10.1148/rg.2018180072
25. Kilian K. 68Ga-DOTA and Analogs: Current Status and Future Perspectives. Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2014;19:13-21. DOI: 10.1016/j.rpor.2014.04.016. PMID: 28443194.
26. Huang Y.Y. An Overview of PET Radiopharmaceuticals in Clinical Use: Regulatory, Quality and Pharmacopeia Monographs of the United States and Europe. 2018. Available from: https:// www.intechopen.com /books/nuclear-medicine-physics/an-overview-of-pet-radio pharmaceuticals-in-clinical-use-regulatory-quality-and-pharmacopeia-monograp. DOI:10.5772/intechopen.79227.
27. Perk L.R., Stigter-van Walsum M., Visser G.W., Kloet R.W., Vosjan M.J.W.D., Leemans C.R., et al. Quantitative PET Imaging of Met-Expressing Human Cancer Xenografts with 89Zr-Labelled Monoclonal Antibody DN30. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2008;35:1857-1867. Available from: https://doi.org/10.1007/s00259-008-0774-5.
28. Brooks A.F., Drake L.R., Stewart M.N., Cary B.P., Jackson I.M., Mallette D., et al. Fluorine-18 Patents (2009–2015). Part 1. Novel Radiotracers. Pharm. Pat. Anal. 2016;5;1:17-47. DOI: 10.4155/ppa.15.36. PMID: 26670619. PMCID: PMC5561792.
29. Pagani M., Stone-Elander S., Larsson S.A. 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;10:1301-1327. DOI: 10.1007/s00259 0050156. PMID: 9323273.
30. Jødal L., Le Loirec C., Champion C. Positron Range in PET Imaging: Non-Conventional Isotopes. Physics in Medicine and Biology. IOP Publishing. 2014;59:7419-34. Available from: https://www.hal.archives-ouvertes.fr/hal-01174227.
31. Jung J., Ahn B.-C. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. Brain Tumor Res Treat. 2018;6;2:47-53. DOI: 10.14791/btrt.2018.6.e13.PMID: 30381916. PMCID: PMC62 12689.
32. Zykov E.M., Pozdnyakov A.V., Kostenikov N.A. Efficient Use of PET and PET/CT in Oncology. Practical Oncology. 2014;15;1:31-6 (In Russ.).
33. Lopci E., Grassi I., Chiti A., Nanni C., Cicoria G., Toschi L., et al. PET Radiopharmaceuticals for Imaging of Tumor Hypoxia: a Review of the Evidence. Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014;4;4:365-384. PMID: 24982822. MCID: PMC4074502.
34. Andersson J.D., Halldin C. PET Radioligands Targeting the Brain GABAA/Benzodiazepine Receptor Complex. J. Label. Compd. Radiopharm. 2013;56:196-206. DOI: 10.1002/jlcr.3008. PMID: 24285326.
35. Meisenheimer M., Saenko Yu., Eppard E. Gallium-68: Radiolabeling of Radiopharmaceuticals for PET Imaging- a Lot to Consider. 2019. Available from: https://www.intechopen.com/books/medical- isotopes/gallium-68-radiolabeling-of-radiopharmaceuticals-for-pet-imaging-a-lot-to-consider. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.90615.
36. Weineisen M., Schottelius M., Simecek J., Baum R.P., Yildiz .A., Beykan S., et al. 68Ga- and 177Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. J. Nucl. Med. 2015;56;8:1169-1176. PMID: 26089548. DOI: 10.2967/jnumed.115.158550.
37. Werner R.A., Bluemel C., Allen-Auerbach M.S., Higuchi T., Hermann R. 68Gallium- and 90Yttrium-/ 177Lutetium: "Theranostic Twins" for Diagnosis and Treatment of NETs. Ann. Nucl. Med. 2015;29:1-7. DOI: https://doi.org/10.1007/s12149-014-0898-6.
38. van de Watering F.C.J., Rijpkema M., Perk L., Brinkmann U., Oyen W.J.G., Boerman O.C., et al. Zirconium-89 Labeled Antibodies: a New Tool for Molecular Imaging in Cancer Patients. Biomed. Res. Int. 2014;2014;203601. DOI: 10.1155/2014/203601. PMID: 24991539.
39. Dijkers E.C., Kosterink J.G., Rademaker A.P., Perk L.R., van Dongen G.A.M.S., Bart J., et al. Development and Characterization of Clinical-Grade 89Zr-Trastuzumab for HER2/New ImmunoPET Imaging. J. Nucl. Med. 2009 50:974-981. PMID: 19443585 DOI: 10.2967/jnumed.108. 060392.
40. Mahajan S., Divgi C.R. The Role of Iodine-124 Positron Emission Tomography In Molecular Imaging. Clin Transl Imaging. 2016;4;4:297-306. PMID: 27158012. DOI: 10.1016/j.cpet.2008.05.001.
41. FDA-Approved Radiopharmaceutical. Cardinal Health. 2019. Rev. 21/6.26.20. Available from: https://www.cardinalhealth.com/content/ dam/corp/web/documents/fact-sheet/cardinal-health-fda-approved-radiopharmaceuticals.pdf.
42. Clarke B.N. PET Radiopharmaceuticals: what's New, what's Reimbursed, what's Next? J. Nucl. Med. Tech. 2018;46;1:12-16. PMID: 29438008. DOI: 10.2967/jnmt.117.205021.
43. Zelinskaya E. Radiopharmacy – Unique Trending of Pharmaceutic Industry. GMP News. 2018;2;16:55-70 (In Russian).

А.М. Лягинская, Н.К. Шандала, А.В. Титов, Е.Г. Метляев, В.В. Купцов, Н.М. Карелина

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. ЛЕРМОНТОВА, РАСПОЛОЖЕННОГО В РАЙОНЕ «УРАНОВОГО НАСЛЕДИЯ»

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

Контактное лицо: Евгений Георгиевич Метляев: metlyaev@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Провести оценку состояния здоровья детского населения г. Лермонтова, проживающего в районе «уранового наследия», и являющегося критической группой населения по чувствительности к неблагоприятным факторам среды обитания

Материал и методы: Объектом исследования являлась заболеваемость детей 0–14 лет (первичная, хроническая, онкологическая). Материалом исследования явились данные отчетных форм медицинской статистики, представленные в формах: 7 – сведения о злокачественных новообразованиях и 12 – сведения о числе заболеваний у детей. В разработку вошли данные КБ №101 ФМБА России за 2014–2018 гг. Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов, применяемых для анализа медико-биологических данных.

Результаты: Заболеваемость детей 0–14 лет в г. Лермонтове в 2014–2018 гг. составляла в среднем 2310,9±115,7 на 1000. В структуре заболеваемости ведущие места занимали болезни органов дыхания – 59,2 %, органов пищеварения – 8,8 %, кожи и подкожной клетчатки – 5,5 %, травмы и отравления – 4,8 % и инфекционные и паразитарные болезни. Частота хронической заболеваемости не превышает популяционные оценки – 73,0±4,1 на 1000. Особенностью хронической заболеваемости являются относительно высокая частота заболеваемости кожи – 25,3 % и костно-мышечной системы – 20,4 %. Заболеваемость детей первого года жизни составляет 2348,0±135,1 на 1000. Особенностью структуры заболеваемости является высокая частота заболеваемости органов дыхания, составляющая 66,3 % всей заболеваемости, при популяционных оценках 20 – 30 %.

Заключение: Повышенный радиационный фон может рассматриваться как один из возможных негативных факторов среды обитания, влияющих на здоровье населения.

Ключевые слова: *заболеваемость, дети, площадки уранового наследия, критическая группа населения, дочерние продукты распада радона.*

Для цитирования: Лягинская А.М., Шандала Н.К., Титов А.В., Метляев Е.Г., Купцов В.В., Карелина Н.М. Заболеваемость детского населения г. Лермонтова, расположенного в районе «уранового наследия» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С. 78–84.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-78-84

Введение

Город Лермонтов был основан в 1953 г., как рабочий поселок для шахтеров Бештаугорского уранового рудника, который продолжал работу до 1975 г. [1]. С момента начала работ рудника прошло 67 лет, то есть целое поколение жителей г. Лермонтова (поколение – 70 лет) прожило в районе размещения уранового производства, в настоящее время отнесенного к «урановому наследию».

Численность жителей за последние 5 − 10 лет, существенно не менялась и составляет в среднем 22 600 человек, в том числе детей 0–14 лет – 2031, детей до одного года – 875 человек.

Радиационная обстановка в г. Лермонтове

В соответствии с исследованиями, проведенными в 2014 г., мощность амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения (МАЭД ГИ) на территории города варьируется в пределах от 0,085 до 0,28 мкЗв/ч, а среднее значение составило 0,14 мкЗв/ч. Среднее значение МАЭД ГИ в жилых помещениях (обследовано 58 квартир) составило 0,17 мкЗв/ч (диапазон варьирования 0,11–0,27 мкЗв/ч). Следует отметить, что измерения проводились в основном в многоэтажных домах [2].

По данным за 1995-1996 гг. средняя величина гамма-фона в жилищах составляла 0,34 мкГр/ч (0,24 мкЗв/ч). В этом случае измерения проводились в домах многоэтажной и индивидуальной застройки [3].

При таких радиационных параметрах среднее значение годовой эффективной дозы облучения населения от внешнего гамма-излучения составит 1,9 мЗв.

Дополнительное внешнее облучение может иметь место при нахождении населения на горе Бештау. По оценкам, приведённым в работе [4], эффективная доза внешнего гамма-облучения при разовом прохождении пешеходных маршрутов в Бештаугорском заповеднике составляет 1,0 – 1,6 мкЗв. Суммарная эффективная доза от внешнего и внутреннего облучения в результате поступления радона при разовом прохождении рассмотренных туристических маршрутов не превысит 7,3 мкЗв.

Основной же вклад в дозу облучения населения со времени основания города давало в прошлом и даёт в настоящее время ингаляционное поступление радона и его дочерних радионуклидов в период нахождения населения в помещениях. Повышенные уровни ^{222}Rn обусловлены геологическими особенностями данного района, так как город расположен в зоне главного разлома, имеющего субмеридиальную ориентацию, что является определяющим в выходе радона на поверхность Земли, использованием строительных материалов с повышенным содержанием ^{226}Ra и отсутствием противорадоновых барьеров при строительстве домов [5].

По данным исследования содержания радона в воздухе помещений в 2010–2013 гг. [6] среднее годовое значение эффективной дозы от поступления радона составило 16,3 мЗв. Данные приведены в табл. 1.

Таким образом, ингаляционное поступление радона является основным фактором радиационного воздействия на населения г. Лермонтова.

Основными эффектами облучения популяции (населения) в малых дозах (до 100 мГр/год) признается риск стохастических эффектов – рака и наследственных генетических эффектов. Существующие оценки номинального риска для стохастических эффектов с учетом их вреда после облучения с малой мощностью дозы представлены следующими коэффициентами: для рака $R=5,5 \cdot 10^{-2}$ Зв$^{-1}$, для генетических наследственных эффектов $R=0,2 \cdot 10^{-2}$ Зв$^{-1}$[7].

Таблица 1

Обобщенные результаты измерения радона в помещениях г. Лермонтове
Generalized results of measuring radon in the premises Lermontov

Период измерений	ЭРОА радона, Бк/м^3			Эффективная доза, мЗв	
	Интервал	Среднее значение	Среднее геометрическое	Интервал	Среднее значение
Январь – май 2010 г.	15–1227	305	184	1,1–78	19,3
Июль – сентябрь 2010 г.	7–1554	169	90	0,5–98	10,8
Июль – сентябрь 2013 г.	11–1340	255	163	0,8–85	16,3

Наиболее значимым медицинским последствием поступления радона в организм человека, в настоящее время признается рак легкого. Радон и продукты его распада при поступлении в организм человека создают в легких существенно большие дозы, чем в других органах (облучение легких дает 95 % вклад в эффективную дозу [8]).

В некоторых исследованиях была показана связь облучения радоном с лимфоцитарной лейкемией, или с раком гортани. Приращение числа случаев возникновения определенных заболеваний и их связь с облучением радоном были отмечены в недавних исследованиях для неходжкинской лимфомы и множественной миеломы, а также для рака почек, печени и желудка, однако эти наблюдения не нашли подтверждения в других работах [9].

Таким образом, обзор имеющихся эпидемиологических данных показывает отсутствие убедительных доказательств наличия связи между объемной активностью радона и онкологическими заболеваниями других локализаций кроме легкого. Следует отметить, что большинство доступных данных относится к взрослому населению. В Публикации 115 МКРЗ [9] отмечается, что хотя дозиметрические расчеты показывают, что дозы на единицу экспозиции для детей и взрослых не должны существенно отличаться, необходимы дополнительные данные для количественной оценки эффектов облучения в детском возрасте.

На основании вышеизложенного целью данного исследования является оценка состояния здоровья детского населения г. Лермонтова, проживающего в условиях повышенного радиационного фона и являющегося критической группой населения по чувствительности к неблагоприятным факторам среды обитания.

Материалы и методы

Материалом исследования явились данные отчетной медицинской статистики, представленные в формах № 7 – сведения о злокачественных новообразованиях, № 12 – сведения о числе заболеваний, № 19 – сведения о детской инвалидности.

В качестве показателей здоровья анализировали первичную, хроническую и онкологическую заболеваемость детей 0–14 лет и отдельно детей первого года жизни, а также детскую инвалидность за 2014–2018 гг.

В разработку вошли данные отчетных форм КБ № 101 ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России по г. Лермонтову. Оценивали частоту, структуру и динамику заболеваемости в целом и изменение отдельных показателей за период 2014–2018 гг.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов, принятых при анализе медико-биологических показателей. Для всех показателей рассчитывали средний показатель, ошибку среднего показателя и достоверность различий по группам с применением критерия *t* Стьюдента при уровне значимости $p \leq 0{,}05$ [10].

Заболеваемость детей

Дети 0–14 лет 2014–2018 гг. – это дети второго поколения жителей г. Лермонтова, проживающих в условиях повышенного радиационного фона. Оценка состояния их здоровья представляет особый интерес.

Первичная заболеваемость детей 0–14 лет 2014–2018 гг. составляла 2310,9±115,7 на 1000 человек и имела положительную тенденцию снижения с 2414,6 в 2014 до 1999,2 на 1000 в 2018 г. (табл. 2, рис. 1) и была выше, чем в среднем по Ставропольскому краю – 1336,0 на 1000 детей.

В структуре заболеваемости ведущие места занимали болезни органов дыхания с частотой 1368,5±90,5 на 1000, составляя 59,7 % всей заболеваемости; болезни органов пищеварения с частотой 203,0±6,3 на 1000 – 8,8 % болезни кожи и подкожной клетчатки с частотой 128,0±5,2 на 1000 – 5,5 %; травмы и отравления с частотой 111,3±4,9 – 4,8 % и инфекционные паразитарные болезни с частотой 107,5±4,9 на 1000 – 4,7. Пять ведущих классов болезней составили 83,0 % всей заболеваемости, определяя ее частоту и динамику измерения (рис. 2).

В динамике ведущих заболеваний в 2014–2018 гг. обращает внимание относительно высокий рост заболеваемости костно-мышечной системы: 27,5±2,6 и 60,5±3,7 на 1000, мочеполовой системы 35,8±2,9 и 59,5±3,7 на

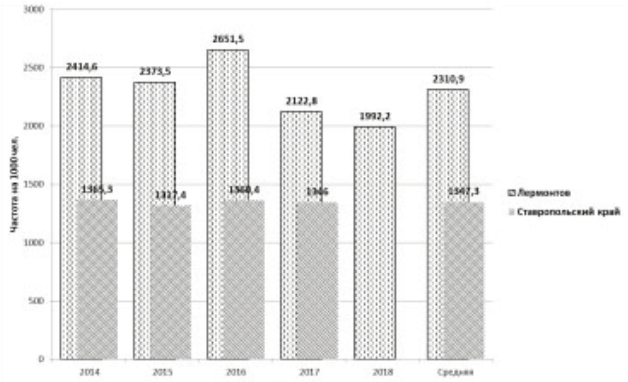


Рис.1. Динамика изменения первичной детской заболеваемости г. Лермонтове в 2014–2018 гг.
Fig.1. Dynamics of changes in primary child morbidity in the city Lermontov in 2014–2018

Рис.2. Структура заболеваемости детей 0–14 лет в г. Лермонтове в 2014–2018 гг.
Fig.2. The structure of the incidence of children 0–14 years old in the city Lermontov in 2014–2018

1000 и органов кровообращения 4,7±1,1 и 8,2±1,4 на 1000 соответственно. Особого внимания заслуживает значительный рост заболеваемости органов пищеварения 164,3±5,1 и 203,0±6,3 на 1000 и болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ 21,6±1,1 и 63,3±3,8 на 1000 соответственно. Эти данные свидетельствуют о росте тяжести заболеваний детей в последние годы.

Общая частота заболеваемости органов дыхания составляла 1368,5±90,5.

В структуре заболеваемости органов дыхания ведущее место занимают острые респираторные инфекции, составляющие 93,7 % всей заболеваемости, структурные (органные) заболевания составляют 6,3 % всей заболеваемости (табл. 2.).

В структуре тканевых заболеваний следует отметить высокую частоту хронических болезней миндалин и аденоидов (70,9±4,0 на 1000 и пневмонии – 3,2±0,9) на 1000 (табл. 2.).

Онкологическая заболеваемость детей

Заболевания злокачественными новообразованиями (ЗНО) в период 2009-2018 гг. выявлены у 4 детей: в 2009 г. (1 чел.), в 2015 г. (1 чел.) и в 2018 г. (2 чел.). Общая частота заболеваемости составила 0,10 на 1000 детей, что практически не отличается от среднего показателя ЗНО у детей по РФ в целом – 0,13 на 1000 детей. В структуре ЗНО 3 случая – заболеваний лимфоидной ткани и 1 – случай заболевания щитовидной железы, что также характерно для детской заболеваемости ЗНО (табл. 3, рис. 4) [11].

Хроническая заболеваемость

По данным национального НИИ Общественного здоровья хронические заболевания являются основными причинами детской инвалидности, обуславливающей 80-90 % всех случаев детской инвалидности [12].

Хроническая заболеваемость (состоит на диспансерном учете) у детей 0–14 лет в г. Лермонтов составила 73,0±4,1 на 1000 и имела устойчивую тенденцию снижения с 87,1 на 1000 в 2014 г. до 51,1 на 1000 детей в 2018 г. с высоким коэффициентом корреляции R=0,86 (табл. 4, рис. 3).

В структуре хронической заболеваемости ведущие места занимали болезни кожи и подкожной клетчатки с частотой 18,5±2,1 на 1000 – 25,3 %, болезни костно-мышечной системы с частотой 14,9±1,9 на 1000 – 20,4 %, болезни мочеполовой системы с частотой 9,4±1,5 на 1000 – 12,9 %, болезни органов пищеварения с частотой 5,9±1,2 на 1000 – 8,1 и болезни глаза с частотой 5,2±1,1 на 1000 – 7,1 %. Эти ведущие классы заболеваний составляют 73,8 % всей хронической заболеваемости детей (рис. 4.).

Особенностью структуры хронической заболеваемости является относительно высокая частота заболеваемости кожи и подкожной клетчатки (25,3 %), костно-мышечной системы (20,4 %) и болезней глаза, которые крайне редко встречаются в хронической заболеваемости людей. Согласно данным НИИ Общественного здоровья, наиболее часто встречающиеся хронические заболевания располагаются в следующем порядке: органы пищеварения, мочеполовая система, органы дыхания, костно-мышечная, нервная и эндокринная системы.

Таблица 2

Заболеваемость органов дыхания у детей 0–14 лет г. Лермонтове в 2014–2018 гг.
Respiratory diseases in children 0–14 years old, Lermontov in 2014–2018

Показатель	Число заболеваний на 1000 по годам						
	2014	2015	2016	2017	2018	Среднее	%
Численность	4030	4171	4066	4006	4110	4077 ±29,4	–
Всего заболеваний абс.	9731	9900	10781	8504	8188	9421 ±476,3	–
Зарегистрировано всего заболеваний на 1000	2414,6	2373,5	2651	2122,8	1992,2	2310,9 ±115,7	100,0
Болезни органов дыхания	1450,9	1382,6	1640,7	1273,3	1097,1	1368,5 ±90,5	59,2
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	1387,1	1246,9	1468,8	1221,9	1024,1	1269,0 ±76,3	–
Грипп	–	2,9	8,4	3,2	-	2,9 ±0,8	–
Пневмонии	1,2	1,9	2	3,5	7,5	3,2 ±0,9	–
Острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей	21,1	18,7	11,6	6,5	5,1	12,6 ±1,7	–
Аллергический ринит (поллиноз)	0,7	1,9	2	1,5	2,2	1,7 ±0,6	–
Хронические болезни миндалин и аденоидов, перитонзиллярный абсцесс	35,7	110	142,4	28,5	36,3	70,9 ±4	–
Бронхит хронический и неуточненный, эмфизема	–	–	0,2	–	–	0 ±0,1	–
Астма; астматический статус	–	0,2	1,5	–	–	0,3 ±0,3	–

Таблица 3

Заболеваемость злокачественными новообразованиями детей 0–14 лет в г. Лермонтове в 2009–2018 гг.
The incidence of malignant neoplasms in children 0–14 years old in the city Lermontov in 2009–2018

Показатель	Число заболеваний на 1000 по годам											
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Среднее	%
Численность	4024	4029	4062	4070	4083	4030	4171	4066	4006	4110	4065 ±15,4	–
Всего заболеваний абс.	1	–	–	–	–	–	1	–	–	2	4 ±0,3	–
Зарегистрировано всего заболеваний на 1000	0,2	–	–	–	–	–	0,2	–	–	0,5	0,1 ±0,16	100, 0
Лимфоидная ткань	0,2	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5	0,07 ±0,13	70,0
Щитовидная железа	–	–	–	–	–	–	0,2	–	–	–	0,02 ±0,08	20,0

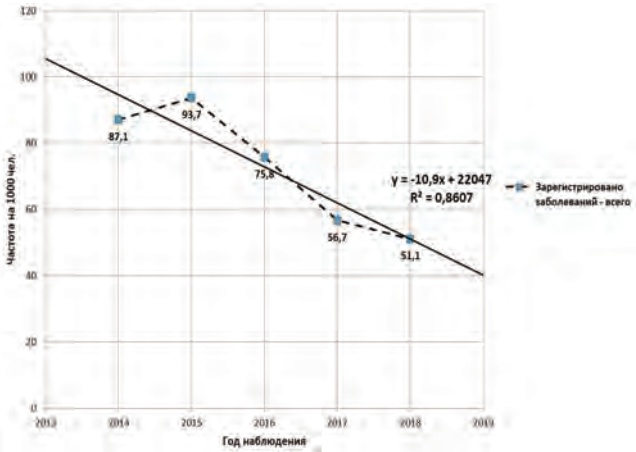


Рис 3. Структура заболеваемости детей 0–14 лет в г. Лермонтове в 2014–2018 гг.
Fig.3. Dynamics of chronic morbidity in children in the city Lermontov in 2014–2018

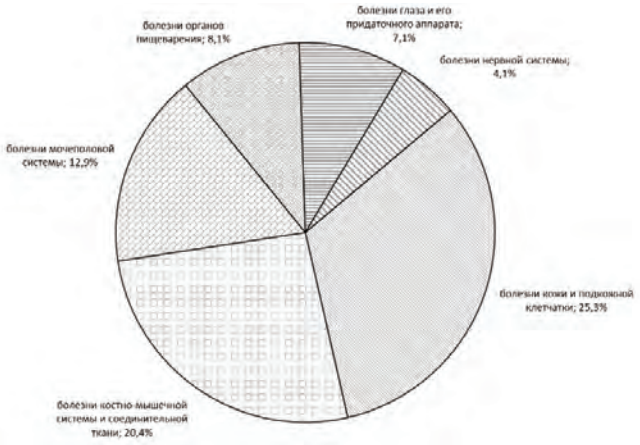


Рис 4. Структура хронической заболеваемости детей 0–14 лет г. Лермонтове в 2014–2018 гг.
Fig.4. The structure of chronic morbidity in children 0–14 years old, Lermontov in 2014–2018

Заболеваемость детей первого года жизни

Первый год жизни ребенка – период адаптации к условиям внеутробной жизни. В этот период реализуются генетически обусловленные нарушения и отклонения, возникшие вследствие неблагоприятных факторов. Однако ведущую роль в развитии ребенка в этот период играют факторы внешней среды, поскольку происходит становление физиологических функций ведущих систем организма – иммунной, эндокринной и нервной, обеспечивающих процесс адаптации организма ребенка к внешним условиям жизни [13].

В первый год жизни дети являются критической высокочувствительной группой к воздействию неблагоприятных факторов среды, в том числе и к воздействию радиации [14].

Заболеваемость детей первого года жизни в г. Лермонтове в 2014–2018 гг. составляла 2348,0±135,1 на 1000, и соответствовала заболеваемости по РФ в целом (2586,4 – 3329,5 на 1000) (табл. 5).

Динамика заболеваемости имела тенденцию роста с 2137,3 на 1000 в 2014 до 2868,9 на 1000 в 2018 г., с высоким коэффициентом регрессии 0,74 (рис. 5).

В структуре заболеваний ведущие места занимали заболевания органов дыхания с частотой 1557,5±83,3 на 1000, что составляло (66,3 %), всей заболеваемости заболеваний кожи и подкожной клетчатки с частотой 170,2±19,5 на 1000 (7,2 %), органов пищеварения с частотой 154,7±18,7 на 1000 (6,6 %) отдельные состояния перинатального периода с частотой 150,9±18,5 на 1000 (6,4) и заболевания мочеполовой системы с частотой 95,1±15,2 на 1000 (4,1 %). Пять ведущих классов заболеваний составили 90,6 % всей младенческой заболеваемости (рис. 6).

В структуре младенческой заболеваемости обращает внимание относительно высокая частота заболеваемости органов дыхания 66,3 % (популяционные оценки 20–40 %), частота заболеваемости кожи и подкожной клетчатки – 170,2 на 1000 и частота инфекционных и паразитарных заболеваний 46,2 на 1000.

Таблица 4

Детская хроническая заболеваемость в г. Лермонтове в 2014–2018 гг.
Children's chronic morbidity in the city of Lermontov in 2014–2018

Показатель	Число заболеваний на 1000 по годам						%
	2014	2015	2016	2017	2018	Среднее	
Численность	4030	4171	4066	4006	4110	4077 ±29,4	
Всего заболеваний абс.	351	391	308	227	210	297 ±34,9	
Зарегистрировано всего заболеваний на 1000	87,1	93,7	75,8	56,7	51,1	73 ±4,1	100,0
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	1,7	5,8	2	3	1,7	2,8 ±0,8	3,8
Новообразования	0,5	0,7	0,2	0,2	0,7	0,5 ±0,3	0,7
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	0,7	2,4	2,7	0,2	0,5	1,3 ±0,6	1,8
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	1,7	1,9	1,7	2	2,7	2 ±0,7	2,7
Психические расстройства и расстройства поведения	3,2	3,4	2	2,5	2,4	2,7 ±0,8	3,7
Болезни нервной системы	4,7	5,3	2,7	1,5	0,7	3 ±0,9	4,1
Болезни глаза и его придаточного аппарата	9,9	8,2	6,1	0,5	1,2	5,2 ±1,1	7,1
Болезни уха и сосцевидного отростка	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5 ±0,3	0,7
Болезни системы кровообращения	0,5	0,5	0,2	0,2	0,2	0,3 ±0,3	0,4
Болезни органов дыхания	3,2	2,6	2,7	1,2	2,9	2,6 ±0,8	3,6
Болезни органов пищеварения	7,7	8,9	7,1	3,2	2,7	5,9 ±1,2	8,1
Болезни кожи и подкожной клетчатки	18,6	18,7	19,2	18,7	17,5	18,5 ±2,1	25,3
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	19,4	19,9	14	12,7	8,3	14,9 ±1,9	20,4
Болезни мочеполовой системы	11,9	11,5	10,8	6,7	5,8	9,4 ±1,5	12,9

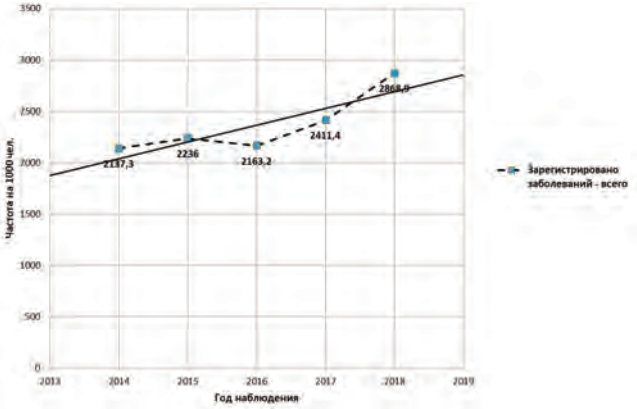


Рис 5. Динамика заболеваемости детей 1-го года жизни в г. Лермонтове в 2014–2018 гг.
Fig.5. Dynamics of morbidity in children of the 1st year of life in the city Lermontov in 2014–2018

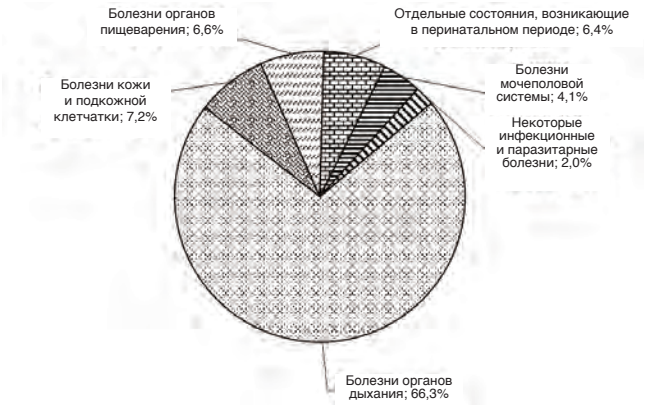


Рис 6. Структура младенческой заболеваемости в г. Лермонтове в 2014–2018 гг.
Fig.6. The structure of infant morbidity in the city of Lermontov in 2014–2018

Таблица 5

Заболеваемость детей 1-го года жизни в г. Лермонтов в 2014 – 2018 гг.
The incidence of children in the 1st year of life in the city Lermontov in 2014 – 2018

Показатель	Число заболеваний на 1000 по годам						
	2014	2015	2016	2017	2018	Среднее	%
Численность	415	394	386	316	351	372 ±17,5	–
Всего заболеваний абс.	887	881	835	762	1007	874 ±40,0	–
Зарегистрировано всего заболеваний на 1000	2137,3	2236	2163,2	2411,4	2868,9	2348 ±135,1	100,0
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	57,8	53,3	20,7	34,8	62,7	46,2 ±10,9	2,0
Новообразования	19,3	12,7	20,7	12,7	22,8	17,7 ±6,8	0,8
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	19,3	27,9	41,5	9,5	14,2	23,1 ±7,8	1,0
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	–	5,1	2,6	–	11,4	3,8 ±3,2	0,2
Болезни нервной системы	31,1	20,3	28,5	12,7	14,2	22 ±7,6	0,9
Болезни глаза и его придаточного аппарата	69,9	55,8	49,2	28,5	5,7	43,5 ±10,6	1,9
Болезни уха и сосцевидного отростка	21,7	25,4	28,5	9,5	2,8	18,3 ±6,9	0,8
Болезни системы кровообращения	-	2,5	2,6	3,2	2,8	2,1 ±2,4	0,1
Болезни органов дыхания	1431,3	1591,4	1450,8	1458,9	1874,6	1557,5 ±83,3	66,3
Болезни органов пищеварения	166,3	162,4	142,5	91,8	202,3	154,7 ±18,7	6,6
Болезни кожи и подкожной клетчатки	163,9	167,5	212,4	193	114	170,2 ±19,5	7,2
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	–	–	5,2	9,5	14,2	5,4 ±3,8	0,2
Болезни мочеполовой системы	98,8	60,9	95,9	72,8	148,1	95,1 ±15,2	4,1
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	21,7	30,5	-	436,7	347,6	150,9 ±18,5	6,4
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	12	22,8	41,5	15,8	22,8	23,1 ±7,8	1,0
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	4,8	–	–	–	–	1,1 ±1,7	0,0
Травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин	19,3	22,8	20,7	22,2	8,5	18,8 ±7	0,8

Заключение

Анализ имеющихся данных радиационно-гигиенического состояния территории города показывает, что население проживает в условиях повышенного радиационного облучения в основном за счет радона и его дочерних радионуклидов. Среднегодовая эффективная доза составляет около 18 мЗв.

За 65-летний период с 1953 по 2018 гг. популяционная доза составляет 1,2 Зв. По данным МКРЗ доза 1 Зв на популяцию может привести к увеличению генетических эффектов в виде дополнительных врожденных пороков развития у детей [7].

Высокую дозу облучения получили и дети второго поколения (часть дозы они получили на уровне половой клетки родителей и часть за счет облучения после рождения).

Анализ заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет показал, что в течение 2009 – 2018 гг. она находилась на уровне 2310,9±115,7 на 1000. Это значительно выше, чем детская заболеваемость в среднем по Ставропольскому краю (1336,0 на 1000).

В структуре заболеваемости ведущее место занимали болезни органов дыхания, составляя 59,7 % всей заболеваемости.

В данных заболеваемости обращает внимание относительно высокий рост заболеваний костно-мышечной системы – 27,5±2,6 в 2014 и 60,5±3,2 на 1000 в 2018 г., моче-половой системы – 35,8±2,9 и 59,5±3,7 на 1000, органов пищеварения – 164,3±5,1 и 203,0±6,3 на 1000 и эндокринной системы – 21,6±1,1 на 1000 и 63,3±3,8 на 1000. Эти данные свидетельствуют о росте тяжести заболеваемости детей в последние годы.

Особенностью хронической заболеваемости детей в возрасте 0 – 14 лет является относительно высокая частота заболеваний кожи – 18,5±2,1 составляющая 25,3 % всей заболеваемости, и заболеваемость костно-

мышечной системы – 14,9±1,9 на 1000 – 20,4 %, которые не характерны для детской хронической заболеваемости.

Заболеваемость детей первого года жизни составляет 2348,0±135,1 на 1000, что соответствует средним значениям по РФ в целом. Особенностью структуры заболеваемости является относительно высокая частота заболеваемости органов дыхания 1557,5±83,3 на 1000, составляющая 66,3 % всей заболеваемости, превышая в 2–3 раза популяционные оценки (20–30 %). Частота заболеваемости кожи 170,2±19,5 на 1000 (7,2 %) и инфекционными и паразитарными болезнями – 46,2±10,9 на 1000 (2,0 %).

Совокупность полученных результатов оценки здоровья детей г. Лермонтове в 2014–2018 гг. свидетельствует о высокой заболеваемости детей 0–14 лет, о росте хронизации органов и систем не характерных для детского организма, о высокой заболеваемости органов дыхания и кожи у детей первого года жизни. Это позволяет рассматривать повышенный радиационный фон в качестве одного из негативных факторов, влияющих на здоровье детского населения г. Лермонтове.

Morbidity of Children's Population of Lermontov City, Located in the Uranium Legacy Area

Lyaginskaya A.M., Shandala N.K., Titov A.V., Metlyaev E.G., Kuptsov V.V., Karelina N.M.

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: YEvgeny Georgievich Metlyaev: metlyaev@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To carry out assessment the health status of the child population of the Lermontov city. This child population living in the area, of uranium legacy, and they are critical group of the population in terms of sensitivity to adverse environmental factors.

Materials and methods: The object of the study was the morbidity of children 0–14 years old (primary, chronic, oncological). The research material was the data of reporting forms of medical statistics, presented in the following forms: 7 – information on malignant neoplasms and 12 - information on the number of diseases in children. The development included data from Clinical hospital # 101 of the FMBA of Russia for 2014–2018. Statistical data processing was carried out using standard methods used for the analysis of biomedical data.

Results: The morbidity of children 0–14 years old in Lermontov in 2014–2018 averaged 2310.9 ± 115.7 per 1000. In the structure of morbidity, the leading places were occupied by diseases of the respiratory system – 59.2 %, the digestive system – 8.8 %, skin and subcutaneous tissue 5.5 %, trauma and poisoning – 4, 8 % and infectious and parasitic diseases. The frequency of chronic morbidity does not exceed the population estimates – 73.0 ± 4.1 per 1000. The peculiarity of chronic morbidity is the relatively high incidence of skin diseases – 25.3 % and the musculoskeletal system – 20.4 %. The morbidity of children in the first year of life is 2348.0 ± 135.1 per 1000. A feature of the morbidity structure is the high incidence of respiratory diseases, which makes up 66.3 % of the total morbidity, with population estimates – 20–30 %.

Conclusion: The increased radiation background can be considered as one of the possible negative environmental factors affecting the health of the population.

Key words: *morbidity, childhood, uranium legacy sites, critical population group, radon progeny*

For citation: Lyaginskaya AM, Shandala NK, Titov AV, Metlyaev EG, Kuptsov VV, Karelina NM. Morbidity of Children's Population of Lermontov City, located in the Uranium legacy Area. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):78-84.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-78-84

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Материал из свободной энциклопедии – википедия [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/Лермонтов_(город) (Дата обращения 01.07.2020 г.).
2. Титов А.В., Шандала Н.К., Маренный А.М. с соавт. Радиационная обстановка на объекте бывшего предприятия ЛПО «Алмаз» // Гигиена и санитария 2017. Т. 96. № 9. С. 822-826.
3. Оценка радиоэкологической ситуации и управление качеством окружающей среды в районах размещения типовых предприятий отрасли. Том 1. Оценка радиоэкологической ситуации и управление качеством окружающей среды на государственном унитарном предприятии «Гидрометаллургический завод» (ГМЗ). М., 2001 г.
4. Титов А.В., Шандала Н.К., Исаев Д.В., Семенова М.П., Серегин В.А., Бельских Ю.С., Остапчук Т.В., Чернобаев А.С. Оценка радиационной опасности пребывания населения и ведения хозяйственной деятельности в районе расположения выработанного уранового месторождения // Медицинская радиология и радиационная безопасность, Т. 65. №2, 2020, С. 11-16.
5. Доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Лермонтове Ставропольского края в 2017 году». Анализ деятельности по разделу работы - радиационная безопасность и гигиена труда за 2017 год. http://mru101.fmbaros.ru/deyatelnost/sanitarno-epidemiologicheskoe-sostoyanie/ (Дата обращения 01.07.2020 г.).
6. Маренный А.М., Романов В.В., Астафуров В.И., Губин А.Т., Киселёв С.М., Нефёдов Н.А., Пенезев А.В. Проведение обследований зданий различного назначения на содержание радона на территориях, обслуживаемых ФМБА России. // Радиационная гигиена 2015. Т. 8. №1. С. 23-29
7. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).
8. ICRP, 2014. Radiological Protection against Radon Exposure. ICRP Publication 126. Ann. ICRP 43(3).
9. ICRP, 2010. Lung Cancer Risk from Radon and Progeny and Statement on Radon. ICRP Publication 115, Ann. ICRP 40(1).
10. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Пособие для врачей. Санитарная статистика. «Медицина» Москва, 1974 г. 384 с.
11. Единая система контроля и учета индивидуальных доз облучения граждан (ЕСКИФ). Федеральный банк данных индивидуальных доз облучения персонала организаций и населения на территориях, обслуживаемых ФМБА России и Минобороны России. – М.,2012 – 86 с.
12. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Динамика онкологической заболеваемости и смертности детского населения (0–14) в Санкт-Петербурге. // Вопросы онкологии 2008. Т. 54. С. 272-280.
13. Щепин О.П., Коротких Р.В., Щепин В.О., Медик В.А. Здоровье населения – основа развития здравоохранения; под ред. О.П. Щепина. – М., Национальный НИИ Общественного здоровья РАМН, 2009. – 376 с.
14. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России. Итоги 2012-2016 гг. Неотложные меры в 2017-2018 гг. Приоритеты развития до 2025 г. – М., изд. Группа «ГЭОТАР-Медиа», 2017. 47 с.

REFERENCES

1. Material from the free online encyclopedia - Wikipedia. Available at: https://ru.wikipedia.org/wiki/Лермонтов_(город) (Accessed 01 July 2020) (In Russian).
2. Titov AV, Shandala NK, Marenny AM et al. The radiation situation at the facility of the former LPO Almaz enterprise. Hygiene and Sanitation 2017; 96 (9); P. 822-826. (In Russian).
3. Assessment of the radioecological situation and environmental quality management in the regions where typical enterprises of the industry are located. Volume 1. Assessment of the radioecological situation and environmental quality management at the State Unitary Enterprise "Hydrometallurgical Plant" (HMP). M., 2001. (In Russian).
4. Titov AV, Shandala NK, Isaev DV, Semenova MP, Seregin VA, Belskikh YuS, Ostapchuk TV, Chernobaev AS. Assessment of the Public Radiation Protection and Economic Activity Safety in the Area of the Developed Uranium Deposit. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):11-16. (In Russian)
5. Report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the city of Lermontov, Stavropol Territory in 2017». Analysis of activities for the section of work - radiation safety and occupational health for 2017. http://mru101.fmbaros.ru/deyatelnost/sanitarno-epidemiologicheskoe-sostoyanie/ (Accessed 07 January 2020). (In Russian)
6. Marenny AM, Romanov VV, Astafurov VI, Gubin AT, Kiselev SM, Nefedov NA, Penezev AV. Carrying out surveys of buildings for various purposes for radon content in the territories served by FMBA of Russia. // Radiation Hygiene. 2015; 8 (1): 23-29.
7. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).
8. ICRP, 2014. Radiological Protection against Radon Exposure. ICRP Publication 126. Ann. ICRP 43(3).
9. ICRP, 2010. Lung Cancer Risk from Radon and Progeny and Statement on Radon. ICRP Publication 115, Ann. ICRP 40(1).
10. Merkov AM, Polyakov LE Guide for doctors. Sanitary statistic. “Medicine” Moscow, 1974.–384 p. (In Russian)
11. Unified system of control and accounting of individual radiation doses to citizens (ESKIF). Federal database of individual radiation doses for personnel of organizations and the population in the territories served by the FMBA of Russia and the Ministry of Defense of Russia. – M., 2012 – 86 p.
12. Merabishvili VM, Dyatchenko OT Dynamics of oncological morbidity and mortality in children (0–14) in St. Petersburg. J. Oncology Issues 2008 Vol.54 p. 272-280. (In Russian)
13. Schepin OP, Korotkikh RV, Schepin VO, Medic VA Public health is the foundation of health development; under the editorship of Schepin OP. – M., National Research Institute of Public Health, Russian Academy of Medical Sciences, 2009. – 376 p. (In Russian)
14. Ulumbekova GE Health care in Russia. Results of 2012-2016. Urgent measures in 2017-2018. Priorities of development until 2025. – M., ed. Group «GEOTAR-Media», 2017. 47 p. (In Russian)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов.
Концепция и дизайн исследования – Лягинская А.М., Шандала Н.К.., Титов А.В.;
Сбор и обработка материала – Лягинская А.М., Шандала Н.К.., Титов А.В Метляев Е. Г.;
Написание текста – Купцов В.В. Карелина Н. М.;
Редактирование – Лягинская А.М., Шандала Н.К.., Титов А.В;
Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы

Поступила: 16.03.2021. Принята к публикации: 21.04.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution.
Research concept and design – Lyaginskaya A.M., Shandala N.K .., Titov A.V .;
Collection and processing of material – Lyaginskaya A.M., Shandala N.K .., Titov A.V., Metlyaev E.G .;
Text writing – V.V. Kuptsov Karelina N. M .;
Editing – Lyaginskaya A.M., Shandala N.K . Titov A.V.;
Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors

Article received: 16.03.2021. Accepted for publication: 21.04.2021.

П.В. Окатенко[1], Е.П. Фомин[2], Е.В. Денисова[1], И.С. Кузнецова[1], М.Э. Сокольников[1], Н.А. Кошурникова[1]

КАНЦЕР-РЕГИСТР НАСЕЛЕНИЯ Г. ОЗЕРСКА: СТРУКТУРА ПЕРВИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЗА ПЕРИОД С 1948 ПО 2016 ГОДЫ

[1]Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Челябинская область, Озерск
[2]Клиническая больница № 71 ФМБА России, Челябинская область, Озерск

Контактное лицо: Павел Викторович Окатенко: okatenko@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) населения г. Озерска, расположенного вблизи ПО «Маяк», на основе материалов территориального ракового регистра.

Материал и методы: В период 1948 по 2016 гг. в территориальном раковом регистре г. Озерска учтен 14681 впервые диагностированный случай ЗНО. Для всех диагнозов проведена верификация по всем доступным медицинским документам.

Исследована структура заболеваний ЗНО, жизненный статус заболевших, возраст на год диагностики, ранговое распределение основных локализаций ЗНО.

Результаты: За 70-летний период наблюдения из 14681 случая заболевания ЗНО за последние 17 лет (с 2000 до 2016 гг.) количество случаев составило (7676) – столько же, сколько за предыдущие 52 года наблюдения с 1948–1999 гг. (7005 случаев). В структуре ЗНО солидные раки составляют 94,5 %, гемобластозы 5,5 %. По состоянию на 31.12.2016 г. из числа заболевших живы 23,3 %, умерли от всех причин 75, 2 %, потеряны из-под наблюдения 1,5 %. Причиной смерти 80,6 % умерших явилось ЗНО. Возраст на год диагноза составляет 61,7 лет. Морфологическое подтверждение имеют 75,8 % диагнозов. За весь период наблюдения в структуре ЗНО три первых места занимают у мужчин рак легкого, рак желудка и рак предстательной железы, у женщин – рак молочной железы, рак желудка и рак ободочной кишки.

Заключение: За период с 1948 по 2016 гг. увеличение количества впервые диагностированных случаев ЗНО среди населения г. Озерска обусловлено двукратным увеличением численности населения и четырехкратным увеличением численности жителей старше 50 лет. Созданный и поддерживаемый канцер-регистр позволяет анализировать и в определенной мере управлять онкологической ситуацией в закрытых городах ГК «Росатома».

Ключевые слова: *канцер-регистр, ПО «Маяк», Озерск, население, злокачественное новообразование*

Для цитирования: Окатенко П.В., Фомин Е.П., Денисова Е.В., Кузнецова И.С., Сокольников М.Э., Кошурникова Н.А. Канцер-регистр населения г. Озерска: структура первичных злокачественных новообразований за период с 1948 по 2016 годы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С. 85–90.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-85-90

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) в структуре заболеваемости и смертности населения занимают одно из главных мест, уступая лишь болезням системы кровообращения. Среди многих известных канцерогенных факторов в этиопатогенезе ЗНО определенная роль принадлежит ионизирующему излучению [1]. Более того, научной основой гигиенического нормирования радиационной безопасности до настоящего времени остаются коэффициенты канцерогенного риска [2]. В большинстве научных исследований канцерогенный риск оценивается на основе показателей смертности. В то же время эпидемиологический анализ раковой заболеваемости более полно и адекватно отражает риск радиационно-индуцированного рака.

Успехи современной онкологии в значительной мере зависят от правильной организации учета заболевших [3]. Наиболее полный учет осуществляется путем создания регистров рака [4].

В последние годы все чаще раковые регистры используются в эпидемиологических исследованиях в когортах людей, подвергавшихся профессиональному лучевому воздействию [5–9]. Территориальные регистры, в которых учитываются случаи ЗНО среди населения, создаются с целью планирования противораковых мероприятий на избранной территории. Ценность территориальных регистров определяется полнотой информации, полученной с учетом соблюдения законов конфиденциальности персонифицированных данных. Большинство территориальных раковых регистров в Европе и Северной Америке учитывают обезличенные случаи выявленных раковых заболеваний [5, 6].

Анализ материалов, объединенных в раковых регистрах, позволяет получить статистические показатели, характеризующие структуру и уровень заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в изучаемой когорте.

С 2005 г. в отделе радиационной эпидемиологии Южно-Уральского института биофизики совместно с Клинической больницей № 71 ФМБА России создан и поддерживается раковый регистр ЗНО, впервые диагностированных в закрытом административно-территориальном образовании г. Озерска Челябинской области, начиная с 1948 г. (Свидетельство о Госрегистрации базы данных № 20196212008). Следует напомнить, что градообразующим предприятием в г. Озерске является ПО «Маяк» – первое в России предприятие атомной промышленности по производству оружейного плутония [10].

Целью настоящей работы является продолжение исследования [11] материалов ракового регистра, расширенного по периоду наблюдения и увеличенного по объему информации. База данных «Канцер-регистр населения Закрытого административно-территориального образования (ЗАТО) г. Озерска Челябинская область» имеет государственную регистрацию – свидетельство № 2019621208 от 08 июля 2019 г.

Таблица 1

Динамика количества случаев ЗНО по периодам наблюдения
Dynamics of the number of cancer cases by observation period

Оба пола!

Локализация	1948–1959	1960–1969	1970–1979	1980–1989	1990–1999	2000–2009	2010–2017	1948–2016
Солидные ЗНО	333 89,3 %	593 90,8 %	1170 93,8 %	2088 93,7 %	3020 95,1 %	3540 94,9 %	3131 95,7 %	13875 94,5 %
Гемобластозы	40 10,7 %	60 9,2 %	77 6,2 %	141 6,3 %	154 4,9 %	192 5,1 %	142 4,3 %	806 5,5 %
Все ЗНО	373 100 %	653 100 %	1247 100 %	2229 100 %	3174 100 %	3732 100 %	3273 100 %	14681 100 %

Мужчины

Локализация	1948–1959	1960–1969	1970–1979	1980–1989	1990–1999	2000–2009	2010–2017	1948–2016
Солидные ЗНО	149 86,1 %	273 88,3 %	515 92,8 %	1065 93,0 %	1477 94,7 %	1651 94,6 %	1455 95,0 %	6585 93,8 %
Гемобластозы	24 13,9 %	36 11,7 %	40 7,2 %	80 7,0 %	83 5,3 %	95 5,4 %	76 5,0 %	434 6,2 %
Все ЗНО	173 100 %	309 100 %	555 100 %	1145 100 %	1560 100 %	1746 100 %	1531 100 %	7019 100 %

Женщины

Локализация	1948–1959	1960–1969	1970–1979	1980–1989	1990–1999	2000–2009	2010–2017	1948–2016
Солидные ЗНО	184 92,0 %	320 93,0 %	655 94,7 %	1023 94,4 %	1543 95,6 %	1889 95,1 %	1676 96,2 %	7290 95,1 %
Гемобластозы	16 8,0 %	24 7,0 %	37 5,3 %	61 5,6 %	71 4,4 %	97 4,9 %	66 3,8 %	372 4,9 %
Все ЗНО	200 100 %	344 100 %	692 100 %	1084 100 %	1614 100 %	1986 100 %	1742 100 %	7662 100 %

Материал и методы

В настоящей работе учтены все впервые выявленные случаи ЗНО среди жителей г. Озерска в период с 1948 до 2016 года (по состоянию на 31.12.2016).

Основная информация о случаях ЗНО получена из архивных документов лечебно-профилактических подразделений ФГБУЗ «Клиническая больница № 71 Федерального медико-биологического агентства». Источниками информации служили: контрольные карты диспансерного наблюдения больных ЗНО (Ф. № 030-6), протоколы патологоанатомического (Ф. № 013-У), судебно-медицинского исследований (Ф. № 106), журналы гистологического и цитологического исследований, а также амбулаторные карты и медицинские заключения о причине смерти.

Все случаи, введенные в базу данных, закодированы согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Кроме того, используя Международную классификацию болезней в онкологии (МКБ-О), все случаи закодированы по морфологии.

Всего за период с 1948 по 2016 гг. учтен 14681 случай злокачественных новообразований среди 13416 жителей г. Озерска, т.е. у 1265 жителей диагностировано не по одному случаю ЗНО.

Результаты

Из 14681 случая заболевания ЗНО у мужчин диагностировано 7019 (47,8 %) случаев и у женщин 7662 (52,2 %) случая. Динамика количества случаев ЗНО по десятилетним периодам наблюдения, представленная в табл. 1, свидетельствует, что за последние 17 лет (с 2000 до 2016 гг. включительно) количество случаев заболеваний ЗНО составило (7676) – столько же, сколько за предыдущие 52 года наблюдения с 1948–1999 гг. включительно (7005 случаев).

Результаты анализа демографической ситуации в г. Озерске за период с 1953 по 2005 гг., представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что причиной ежегодного увеличения количества случаев ЗНО является рост численности жителей города и его значительное постарение: больше, чем в два раза увеличилось население и в четыре раза возросло количество жителей 50 лет и старше [12].

Жизненный статус жителей города г. Озерска, у которых диагностировано ЗНО, представлен в табл. 3. Как следует из представленных данных, из 13416 заболевших по состоянию на 31.12.2016 г. живы 3127 (23,3 %), умерли от всех причин 10094 человека (75,2 %) и потеряны из-под наблюдения 195 человек (1,5 %.) От ЗНО умерли 8138 больных (80,6 %), от других заболеваний 1956 человек (19,4 %).

Возраст на год выявления ЗНО в динамике по десятилетиям представлен в табл. 4. За весь период наблюдения средний возраст на момент диагностики лиц обоего пола составил 61,7 лет (мужчины – 61,3, женщины – 62,1). Заметно увеличение возраста в динамике по десятилетиям наблюдения. Так, в первое десятилетие для лиц обоего пола средний возраст составил 50,6 лет (мужчины 47,5, женщины 53,2 лет), в последнее – 65,9 лет (мужчины 65,3, женщины 66,5 лет), т.е. средний возраст увеличился у мужчин почти на 18 лет, у женщин – на 13 лет. Эти данные являются дополнительным свидетельством постарения жителей г. Озерска.

Важным показателем в онкологии является верификация диагноза ЗНО. Наиболее надежным методом верификации является морфологическое подтверждение и, в частности, гистологическое исследование биопсийного или аутопсийного материала. Менее предпочтительна цитология, которая дает представление только о наличии злокачественного роста, хотя в случаях гемобластоза часто приходится ограничиваться цитологией. Аутопсия, как метод верификации, подтверждает лишь наличие и локализацию опухоли, но при отсутствии гистологического исследования, что часто бывает при судебно-медицинском вскрытии, не может дать представления о морфологии и поведении новообразования. В настоящем исследовании морфологическое подтверждение имели 11129 случаев ЗНО, что составляет 75,8 %. За весь период наблюдения с 1948 по 2016 гг. доля морфологически подтвержденных диагнозов очень быстро увеличивалась. Так, если в первом десятилетии она составляла всего 40 %, уже со второго десятилетия она увеличилась до 60 %, а с 2000 г. достигла более 80 %. Аутопсия до 1990 г. составляла 21–29 % , и резко сократилось число вскрытий в последующий период

Таблица 2

Демографическая ситуация в г. Озерске
Demographic situation in Ozersk

Годы наблюдения	Численность населения	Возраст, в годах		
		(0 –14),%	(15–49),%	(50 и старше),%
1953–1957	49947	32,9	59,4	7,7
1958–1962	51852	32,4	59,5	8,1
1963–1967	56845	30,1	60,0	9,9
1968–1972	59774	29,0	60,1	10,9
1973–1977	65476	26,9	58,4	14,7
1978–1982	71189	23,5	58,7	17,8
1983–1987	76526	23,1	51,7	25,2
1988–1992	82992	23,2	51,8	25,0
1993–1997	86191	20,3	52,6	27,1
1998–2002	85942	17,7	53,5	28,8
2003–2005	85012	14,7	53,9	31,4

Таблица 3

Жизненный статус заболевших ЗНО
Life status of cancer patients

Жизненный статус	Мужчины		Женщины		Оба пола	
Живы	1043	16,3 %	2084	29,6 %	3127	23,3 %
Умерли	5273	82,6 %	4821	68,6 %	10094	75,2 %
в т.ч. умерли от ЗНО	4352	82,5 %	3786	78,5 %	8138	80,6 %
умерли от другого заболевания	921	17,5 %	1035	21,5 %	1956	19,4 %
Потеряны из-под наблюдения	70	1,1 %	125	1,8 %	195	1,5 %
Всего	6386	100 %	7030	100 %	13416	100 %

Таблица 4

Возраст на год диагностики ЗНО
Age for the year of cancer diagnosis

Возраст, годы	1948–1959	1960 –1969	1970 –1979	1980 –1989	1990 –1999	2000 –2009	2010 –2017	1948 –2017
Мужчины								
Ср.	47,5	50,7	53,9	57,8	62,4	64,8	65,3	61,3
Мин.	2,2	1,3	0	0,2	2,9	0,1	6	0
Макс.	90,1	85,9	92,8	93,2	103	92	99,7	103
Женщины								
Ср.	53,2	53,3	56,4	59,4	62	64,1	66,5	62,1
Мин.	3,5	0,7	1,6	0	2,9	0,1	0,2	0
Макс.	90	87	90,2	99,1	100,7	96,6	95,4	100,7
Оба пола								
Ср.	50,6	52,1	55,3	58,6	62,2	64,4	65,9	61,7
Мин.	2,2	0,7	0	0	2,9	0,1	0,2	0
Макс.	90,1	87	92,8	99,1	103	96,6	99,7	103

– 6 – 9 %. Среди аутопсий преобладало патологоанатомическое исследование (98 %), судебно-медицинская экспертиза применялась в единичных случаях (2 %) и, как правило, не сопровождалась гистологическим исследованием материала. В имеющихся в распоряжении медицинских документах на 433 (2,9 %) случая отсутствуют указания о методе подтверждения диагноза ЗНО.

На основе канцер-регистра были проанализированы данные о структуре ЗНО у мужчин и женщин в динамике по десятилетним интервалам наблюдения. За весь 69-летний период наблюдения в структуре ЗНО преобладали солидные опухоли, составляя у мужчин 93,8 %, у женщин – 95,1 % и лиц обоего пола – 94, 5 %. Доля гемобластозов у лиц обоего пола составила всего 5,5 %. По десятилетним периодам наблюдения некоторая разница была в зависимости от пола. У мужчин в первые два десятилетия солидные раки составляли 86–88 %, и только с 1970 г. их доля увеличилась до 93 %. Соответственно новообразования кроветворной и лимфатической ткани в эти годы превышали 10 % (в 1948–59 гг. – 14 %, в 1960–69 гг. – 12 %). У женщин во все семь периодов солидные опухоли составляли более 90 % (92 % в 1948–59 гг. и 96 % в 2010–16 гг.). Доля гемобластозов за весь период была меньше 5 %, уменьшаясь по десятилетним периодам от 8 % в первом периоде до 3,8 % в 2010–16 гг.

Структура заболеваемости ранжирована для групп ЗНО (табл. 5) и для основных локализаций (табл. 6), занимающих первые три ранговых места.

Как следует из данных табл. 5, у мужчин первое ранговое место занимала группа ЗНО органов пищеварения, на втором месте была группа ЗНО органов дыхания. В 2010–2016 гг. группа ЗНО мужских половых органов также оказалась на втором месте. Третье место в динамике по периодам наблюдения занимали разные группы ЗНО: в 1948–59 гг. и в 1960–69 гг. на третьем месте была группа, объединяющая опухоли губы, полости рта и глотки; в периоды с 1970 по 1999 гг. и в 2010–2016 гг. третье место занимала группа новообразований мочевых путей, а в 2000–2009 гг. и в целом за весь период наблюдения – ЗНО мужских половых органов. У женщин группа ЗНО органов пищеварения занимала первое место во все периоды наблюдения. На втором месте с 1948 по 1979 гг. были ЗНО женских половых органов, а с 1980 г. и до конца наблюдения второе место занимал рак молочной железы. Третье место рак молочной железы занимал первые три десятилетия, а ЗНО женских половых органов – остальные четыре периода.

Распределение основных локализаций ЗНО представлено в табл. 6, из которой видно, что у мужчин в 1948–69 гг. первое ранговое место принадлежало раку

Таблица 5

Основные группы в структуре заболеваемости ЗНО
The main groups in the structure of the incidence of cancer

Мужчины

Ранг	Периоды, годы							
	1948–1959	1960–1969	1970–1979	1980–1989	1990–1999	2000–2009	2010–2016	1948–2016
I	ЗНО органов пищеварения (58 %)	ЗНО органов пищеварения (44 %)	ЗНО органов пищеварения (41 %)	ЗНО органов пищеварения (36 %)	ЗНО органов пищеварения (37 %)	ЗНО органов пищеварения (35 %)	ЗНО органов пищеварения (39 %)	ЗНО органов пищеваре-ния (38 %)
II	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (17 %)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (30 %)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (35 %)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (35 %)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (30 %)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (23 %)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (21 %) ЗНО мужских половых органов (21 %)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (27 %)
III	ЗНО губы, полости рта и глотки (11 %)	ЗНО губы, полости рта и глотки (7 %)	ЗНО мочевых путей (6 %)	ЗНО мочевых путей (8 %)	ЗНО мочевых путей (9 %)	ЗНО мужских половых органов (13 %)	ЗНО мочевых путей (10 %)	ЗНО мужских половых органов (10 %)

Женщины

Ранг	Периоды, годы							
	1948–1959	1960–1969	1970–1979	1980–1989	1990–1999	2000–2009	2010–2016	1948–2016
I	ЗНО органов пищеварения (52 %)	ЗНО органов пищеварения (40 %)	ЗНО органов пищеварения (38 %)	ЗНО органов пищеварения (37 %)	ЗНО органов пищеварения (33 %)	ЗНО органов пищеварения (30 %)	ЗНО органов пищеварения (32 %)	ЗНО органов пищеварения (34 %)
II	ЗНО женских половых органов (23 %)	ЗНО женских половых органов (25 %)	ЗНО женских половых органов (22 %)	ЗНО молочной железы (21 %)	ЗНО молочной железы (20 %)	ЗНО молочной железы (23 %)	ЗНО молочной железы (25 %)	ЗНО молочной железы (21 %)
III	ЗНО молочной железы (7 %)	ЗНО молочной железы (14 %)	ЗНО молочной железы (17 %)	ЗНО женских половых органов (17 %)	ЗНО женских половых органов (19 %)	ЗНО женских половых органов (19 %)	ЗНО женских половых органов (18 %)	ЗНО женских половых органов (19 %)

желудка, но с 1970 г. и за весь период наблюдения до 2016 г. на первом месте оказался рак легкого. Второе место первые два периода занимал рак легкого, следующие три периода с 1970 по 1999 гг. – рак желудка, а с 2000 г. и до конца наблюдения в 2016 г. второе ранговое место занял рак предстательной железы. Однако весь период с 1948 до 2016 гг. второе место осталось за раком желудка. Третье место в структуре ЗНО в первое десятилетие заняли опухоли неуточненных локализаций. С 1960 по 1969 гг. и с 1980 по 1999 гг. на третьем месте оказался рак ободочной кишки, в 1970–79 гг. это место заняли две локализации – рак прямой кишки и злокачественные новообразования головного мозга (каждая по 4 %). С 2000 по 2016 гг. на третье место вышел рак желудка. В целом за весь период наблюдения (1948–2016 гг.) на первом месте рак легкого (21 %), на втором – рак желудка (13 %), а третье место поделили рак ободочной кишки и предстательной железы (по 7 %).

У женщин за весь период наблюдения первое место принадлежит раку молочной железы, на втором месте – рак желудка и на третьем – рак ободочной кишки. В динамике по периодам наблюдения первое место в 1948–59 и 1960–69 гг. занимал рак желудка, а с 1970 г. и до конца наблюдения в 2016 г. на первом месте был рак молочной железы. На втором месте с 1948 по 1969 гг. были опухоли шейки матки, с 1970 по 1999 гг. второе место занимал рак желудка. Два последних периода – 2000–2016 гг. на втором месте оказался рак ободочной кишки, при этом и в предыдущем десятилетии (1990–99 гг.) рак ободочной кишки делил второе место с раком желудка. На третьем месте в 1948–69 гг. был рак молочной железы. В 1970–79 гг. третье место занимал рак шейки матки, в 1980–89 гг. – рак ободочной кишки, с 1990 до 2016 гг. включительно – рак тела матки, при этом в 2000–09 гг. на третьем месте оказался также рак желудка. За весь период наблюдения первое место принадлежит раку молочной железы, второе раку – желудка и третье – раку ободочной кишки. Сравнение с литературными данными показало, что после 2000 г. ранговое распределение основных локализаций в структуре ЗНО у населения г. Озерска не отличается от национальной статистики [13].

Обсуждение

Результаты, представленные в настоящей работе, свидетельствуют о том, что созданный раковый регистр позволяет оценить онкологическую ситуацию в ЗАТО Озерске, существующем в непосредственной близости от ПО «Маяк» с первых лет его работы. Уникальность регистра обусловлена длительностью периода наблюдения, охватывающего все годы существования г. Озерска и деятельности первого в стране атомного комплекса ПО «Маяк». Регистр содержит большой объем медицинской, социальной и профессиональной информации. Для 95 % больных ЗНО установлен жизненный статус, все случаи закодированы по правилам МКБ-10, и большинство ЗНО имеют морфологическую верификацию. Для подавляющего числа заболевших, особенно работников ПО «Маяк», установлен профессиональный маршрут, а для лиц, находившихся на дозиметрическом контроле в регистре, имеются данные об измеренных дозах. Эта информация дает возможность проводить ретроспективную оценку канцерогенного риска в широком диапазоне доз внешнего

Таблица 6

Основные локализации в структуре заболеваемости ЗНО
Main localizations in the structure of cancer incidence

Мужчины

Ранг	Периоды, годы							
	1948–1959	1960–1969	1970–1979	1980–1989	1990–1999	2000–2009	2010–2016	1948–2016
I	Рак желудка (44 %)	Рак желудка (26 %)	Рак бронхов и легкого (29 %)	Рак бронхов и легкого (28 %)	Рак бронхов и легкого (23 %)	Рак бронхов и легкого (17 %)	Рак бронхов и легкого (16 %)	Рак бронхов и легкого (21 %)
II	Рак бронхов и легкого (15 %)	Рак бронхов и легкого (23 %)	Рак желудка (21 %)	Рак желудка (14 %)	Рак желудка (12 %)	Рак предстательной железы (10 %)	Рак предстательной железы (14 %)	Рак желудка (13 %)
III	Рак неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (7 %)	Рак ободочной кишки (5 %)	Рак головного мозга и прямой кишки (по 4 %)	Рак ободочной кишки (6 %)	Рак ободочной кишки (7 %)	Рак желудка (9 %)	Рак желудка (9 %)	Рак предстательной железы и ободочной кишки (по 7 %)

Женщины

Ранг	Периоды, годы							
	1948–1959	1960–1969	1970–1979	1980–1989	1990–1999	2000–2009	2010–2016	1948–2016
I	Рак желудка (38 %)	Рак желудка (20 %)	Рак молочной железы (15 %)	Рак молочной железы (19 %)	Рак молочной железы (18 %)	Рак молочной железы (20 %)	Рак молочной железы (22 %)	Рак молочной железы (19 %)
II	Рак шейки матки (17 %)	Рак шейки матки (15 %)	Рак желудка (14 %)	Рак желудка (12 %)	Рак желудка и ободочной кишки (по 8 %)	Рак ободочной кишки (10 %)	Рак ободочной кишки (10 %)	Рак желудка (10 %)
III	Рак молочной железы (7 %)	Рак молочной железы (14 %)	Рак шейки матки (9 %)	Рак ободочной кишки (8 %)	Рак тела матки (7 %)	Рак тела матки и желудка (по 7 %)	Рак тела матки (7 %)	Рак ободочной кишки (8 %)

и внутреннего пролонгированного профессионального облучения [7–9]. Данные о структуре заболеваемости ЗНО способствуют целенаправленной ориентированности при медицинской помощи.

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о необходимости поддержания регистра и продления наблюдения. Как показано выше, наблюдение за последние 17 лет почти вдвое увеличило количество случаев ЗНО против выявленных за предыдущие 52 года. В городе меняется численность населения, возраст жителей, а главное – условия их труда. Поскольку на градообразующем предприятии работает значительная доля жителей города, то все изменяющиеся факторы находят отражения в онкологической ситуации.

В настоящей статье представлена структура ЗНО в различные периоды наблюдения. Известно, что некорректно сравнение экстенсивных показателей без учета факторов, которые могли стать причиной этих изменений [13]. Задачей на ближайшее будущее является анализ показателей, характеризующих уровень ЗНО, и оценка канцерогенного риска как для персонала, подвергающегося профессиональному облучению, так и населения, не имеющего непосредственного контакта с источниками ионизирующей радиации, но проживающего на территории, находящейся под влиянием действующего крупномасштабного атомного предприятия.

Заключение

За период с 1948 по 2016 гг. включительно увеличение количества впервые диагностированных случаев ЗНО среди населения г. Озерска обусловлено двукратным ростом численности населения и четырехкратным увеличением численности жителей старше 50 лет. Созданный и поддерживаемый канцер-регистр позволяет анализировать и в определенной мере управлять онкологической ситуацией в закрытых городах Росатома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.12.2020. Принята к публикации: 20.01.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 23.12.2020. Accepted for publication: 20.01.2021.

Cancer Registry of Population in the City Ozyorsk: Structure of Malignant Neoplasms First Diagnosed in Period From 1948 to 2016

P.V. Okatenko[1], E.P. Fomin[2], E.V. Denisova[1], I.S. Kuznetsova[1], M.E. Sokolnikov[1], N.A. Koshurnikova[1]

[1] Southern Urals Biophysics Institute FMBA, Ozyorsk, Russia
[2]. Clinical Hospital №71 FMBA, Ozyorsk, Russia

Contact person: Pavel Viktorovich Okatenko: okatenko@subi.su

ABSTRACT

Purpose: The analysis of the structure of malignant neoplasms (MN) incidence among the population in the city Ozyorsk, located near Mayak Production Association, based on the information from the territorial cancer registry.

Materials and methods: There were 14681 first diagnosed cases of malignant neoplasms at the period from 1948 to 2016 in the territorial cancer registry of Ozyorsk. The diagnoses were verified by all available medical documents.

The structure of MN incidence, vital status of diseased people, age in a year of diagnostics, rank distribution of the basic localizations were studied.

Results: For 70 years period of follow-up there were 7676 cases from 14681 of MN incidence cases during the last 17 years (from 2000 to 2017) – as much as for the previous 51 years of follow-up from 1948 to 1999 (7005 cases). In the MN structure solid cancer constitutes 94.5 %, hemoblastoses – 5.5 %. As at December 31, 2016 23.3 % of the diseased people were alive, 75.2 % died from all causes, 1.5 % lost to follow-up. The cause of 80,6 % deaths was MN. Age in the year of diagnostics constitutes 61,7 years. 75.8 % diagnoses have morphological confirmation. During the entire period of follow-up first three places belong to lung cancer, gastric cancer and prostate cancer for males; breast cancer, gastric cancer and colon cancer for females in the MN structure.

Conclusions: During the period from 1948 to 2016 the growth of the first diagnosed MN cases among the population of Ozyorsk was a result of the population doubling and a fourfold increase of the citizens over the age of 50. Developed and supported cancer registry allows to analyze and partially control oncological situation in the closed cities of Rosatom.

Key words: *cancer-registry, Mayak PA, Ozyorsk, population, malignant neoplasm*

For citation: Okatenko PV, Fomin EP, Denisova EV, Kuznetsova IS, Sokolnikov ME, Koshurnikova NA. Cancer Registry of Population in the City Ozyorsk: Structure of Malignant Neoplasms First Diagnosed in Period From 1948 to 2016. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):85-90.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-85-90

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. A Review of Human Carcinogens. Part D: Radiation. Lyon, France: IARC, 2012. 363 p.
2. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Под ред. Киселёва М.Ф., Шандалы Н.К. М.: Алана, 2009. 344 с.
3. Важенин А.В., Доможирова А.С., Аксенова И.А. и др. Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2018 году. Статистический сборник. Челябинск: Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, 2018. 60 с.
4. Cancer Registration: Principles and Methods. Lyon, France: IARC, 1991. 169 p.
5. Zielinski J.M., Shilnikova N.S., Krewski D. Canadian National Dose Registry of Radiation Workers: Overview of Research from 1951 through 2007 // Int. J. Occup. Med. Environ Health. 2008. V.21, No. 4. P. 269-75.
6. Haylock R.G.E., Gillies M., Hunter N., et al. Cancer Mortality and Incidence Following External Occupational Radiation Exposure: an Update of the 3rd Analysis of the UK National Registry for Radiation Workers // British Journal of Cancer. 2018. V.119. P. 631–637.
7. Hunter N., Harrison J.D., Kuznetsova I.S., Labutina E.V. Solid Cancer Incidence other than Lung, Liver and Bone in Mayak Workers: 1948-2004 // Br. J. Cancer. 2013. V.109, No. 7. P. 1989-1996.
8. Labutina E.V., Kuznetsova I.S., Hunter N., et al. Radiation Risk of Malignant Neoplasms in Organs of Main Deposition for Plutonium in the Cohort of Mayak Workers with Regard to Histological Types // Health Phys. 2013. V.105, No. 2. P. 165-76.
9. Kuznetsova I.S., Labutina E.V., Hunter N. Radiation Risks of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma Incidence in the Mayak Cohort: 1948-2004 // PLoS ONE. 2016. V.11, No. 9. P. 1-14.
10. Новоселов В.Н., Носач Ю.Ф., Ентяков Б.Н. Атомное сердце России. Челябинск: Автограф, 2014. 528 с.
11. Фомин Е.П., Окатенко П.В., Кошурникова Н.А. Заболеваемость злокачественными г. новообразованиями населения г. Озерска за период с 1948 по 2005 годы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007. Т.52, № 6. С. 29-34.
12. Третьяков Ф.Д., Романов С.А., Прищепова М.С., Рыжов В.П. Демографическая ситуация в г. Озерске. Озерск: Редакционно-издательский центр ВРБ, 2007. 32 с.
13. Злокачественные новообразования в России. http://www.oncology.ru /service/statistics/malignant_tumors/.
14. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. М.: Медицина, 1974. 384 с.

REFERENCES

1. A Review of Human Carcinogens. Part D: Radiation. Lyon, France, IARC, 2012. 363 p.
2. Ed. Kiselev M.F., Shandala N.K. ICRP Publication 103. Moscow, Alana Publ., 2009. 344 p. (In Russ.).
3. Vazhenin A.V., Domozhirova A.S., Aksenova I.A., et al. Epidemiological Peculiarities of the Oncological Situation and Health Status Indicators of the Oncological Care Among the Population of Chelyabinsk Region in 2018. Chelyabinsk Publ., 2018. 60 p. (In Russ.).
4. Cancer Registration: Principles and Methods. Lyon, France, IARC, 1991. 169 p.
5. Zielinski J.M., Shilnikova N.S., Krewski D. Canadian National Dose Registry of Radiation Workers: Overview of Research from 1951 through 2007. Int. J. Occup. Med. Environ Health. 2008;21;4:269-75.
6. Haylock R.G.E., Gillies M., Hunter N., et al. Cancer Mortality and Incidence Following External Occupational Radiation Exposure: an Update of the 3rd Analysis of the UK National Registry for Radiation Workers. British Journal of Cancer. 2018;119:631–637.
7. Hunter N., Harrison J.D., Kuznetsova I.S., Labutina E.V. Solid Cancer Incidence other than Lung, Liver and Bone in Mayak Workers: 1948-2004. Br. J. Cancer. 2013;109;7:1989-1996.
8. Labutina E.V., Kuznetsova I.S., Hunter N., et al. Radiation Risk of Malignant Neoplasms in Organs of Main Deposition for Plutonium in the Cohort of Mayak Workers with Regard to Histological Types. Health Phys. 2013;105;2:165-76.
9. Kuznetsova I.S., Labutina E.V., Hunter N. Radiation Risks of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma Incidence in the Mayak Cohort: 1948-2004. PLoS ONE. 2016;11;9:1-14.
10. Novoselov V.N., Nosach Yu.F., Entyakov B.N. Atomic Heart of Russia. Chelyabinsk, Avtograf Publ., 2014. 528 p. (In Russ.).
11. Fomin E.P., Okatenko P.V., Koshurnikova N.A. Malignant Neoplasms Incidence among Ozersk Population During the Period 1948-2005. Medical Radiology and Radiation Safety. 2007;52;6:29-34 (In Russ.).
12. Tretyakov F.D., Romanov S.A., Prishchepova M.S., Ryzhov V.P. Demographic Situation in the City Ozersk. Ozersk Publ., 2007. 32 p. (In Russ.).
13. Malignant Neoplasms in Russia. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/ (In Russ.).
14. Merkov A.M., Polyakov L.E. Sanitary Statistics. Moscow, Meditcine Publ., 1974. 384 p. (In Russ.).

М.В. Банникова, Т.В. Азизова

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК»

Южно-Уральский институт биофизики, Россия, Челябинская область, Озерск

Контактное лицо: Тамара Васильевна Азизова: clinic@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка показателей заболеваемости базальноклеточным раком кожи (БКРК) у работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению

Материал и методы: Исследуемой когортой являлись работники предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» (22377 человек, из них 25,4 % женщины), впервые нанятые в период 1948 – 1982 гг. Для оценки доз внешнего гамма-облучения была использовна версия «Дозиметрической системы работников ПО «Маяк»-2013» (ДСРМ-2013). Период наблюдения за когортой был ограничен 31.12.2018 г.

Результаты: На конец периода наблюдения в исследуемой когорте работников было зарегистрировано 293 случая БКРК. Показатели заболеваемости БКРК статистически значимо увеличивались с увеличением достигнутого возраста работников. Наиболее высокие показатели заболеваемости БКРК были выявлены в группе работников старше 70 лет, как у мужчин, так и у женщин. Выявлен значимый линейный тренд роста стандартизованных показателей заболеваемости как у мужчин, так и у женщин; коэффициенты достоверности аппроксимации были $R^2 = 0,82$ и $R^2 = 0,95$ соответственно. Преобладающее большинство случаев БКРК у работников исследуемой когорты зарегистрировано в период 1994 – 2018 гг. (71,12 % у мужчин и 81,13 % у женщин). Как показал компонентный анализ, абсолютный прирост заболеваемости БКРК как у мужчин, так и у женщин был обусловлен изменением возрастной структуры исследуемой когорты и риском заболеть.

Заключение: Показатели заболеваемости БКРК были статистически значимо выше у мужчин, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной в коже дозе 0,2–0,5 Гр, 0,5–1,0 Гр и выше 1,0 Гр, по сравнению с теми, кто подвергся облучению в дозе менее 0,1 Гр. У женщин эти различия были статистически незначимы.

Ключевые слова: *базальноклеточный рак кожи, показатели заболеваемости, ионизирующее излучение, ПО «Маяк»*

Для цитирования: Банникова М.В., Азизова Т.В. Заболеваемость базальноклеточным раком кожи в когорте работников ПО «Маяк» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С. 91–94.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-91-94

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи включают меланому кожи (код МКБ-10: С43) и другие ЗНО кожи (код МКБ-10: С44) [1]. Немеланомный рак кожи (НМРК) – совокупное название группы ЗНО кожи, включающей в себя: базальноклеточный рак (базалиома) (БКРК), плоскоклеточный рак (ПКРК) и рак придатков кожи (сальных и потовых желез, волосяных фолликулов). БКРК – наиболее распространенный тип ЗНО кожи. БКРК, как и все ЗНО кожи, является мультифакторным заболеванием, основными факторами риска которого являются пол, возраст, генетические и фенотипические особенности, факторы окружающей среды, включая ионизирующее излучение [2].

Анализ динамики заболеваемости ЗНО в Российской Федерации свидетельствует о высокой заболеваемости ЗНО кожи и тенденции к росту на протяжении последних лет. В структуре заболеваемости ЗНО всего населения РФ раки кожи имеют наибольший удельный вес (13,1 %, с меланомой – 15,0 %) и занимают 2-ое место у женщин (15,2 %, с меланомой – 17,2 %),и 3-е место у мужчин (10,6 %, с меланомой – 12,2 %) [3]. Полная и качественная информация о показателях заболеваемости отдельными типами ЗНО в отдельных регионах и популяциях позволяет разрабатывать профилактические программы для снижения смертности и повышения качества оказания медицинской помощи этим контингентам.

Цель настоящего исследования – оценка показателей заболеваемости БКРК у работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

Материал и методы

Исследуемой когортой являлись работники предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» (22377 человек, из них 25,4 % – женщины), впервые нанятые в период 1948 – 1982 гг. Для оценки доз внешнего гамма-облучения была использована версия «Дозиметрической системы работников ПО «Маяк»-2013» (ДСРМ-2013) [4].

Период наблюдения за когортой начинался от даты найма на ПО «Маяк» и продолжался до даты первого из следующих событий: даты установления диагноза БКРК; даты смерти; 31.12.2018 г. для тех, кто, как известно, был жив; даты выезда из города для тех, кто уехал из города на другое постоянное место жительства (мигранты); даты последней медицинской информации для лиц с неизвестным жизненным статусом.

Краткое описание когорты представлено в табл. 1.

Среди всех случаев рака кожи (413 случаев) в исследуемой когорте работников преобладал НМРК (84,26 %), а среди случаев НМРК преобладал БКРК (84,77 %)

Таблица 1

Характеристика когорты
Cohort characteristics

Параметр описания, единица измерения	Мужчины	Женщины
Средний возраст на момент найма, лет	24,11 ± 0,06	27,32 ± 0,11 [a]
Средняя продолжительность работы, лет	18,35 ± 0,11	17,36 ± 0,17 [a]
Доля умерших, %	66,05	58,85
Средний возраст живых на конец периода наблюдения, лет	73,19 ± 0,15	80,83 ± 0,22 [a]
Средний возраст на момент смерти, лет	62,30 ± 0,13	72,06 ± 0,22 [a]
Средняя суммарная поглощенная в коже доза внешнего гамма-излучения, Гр	0,53 ± 0,01	0,42 ± 0,01 [a]

Примечание:
[a] – статистически значимые различия ($p < 0,05$), сравнение по полу

Таблица 2

Распределение случаев рака кожи по гистологическому типу
Distribution of skin cancer cases by the histological type

	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Число	%	Число	%	Число	%
Все ЗНО кожи	265	100	148	100	413	100
Меланома	40	15,09	25	16,89	65	15,74
НМРК	225	84,91	123	83,11	348	84,26
БКРК	188	83,56	107	86,99	295	84,77
ПКРК	33	14,67	15	12,2	48	13,79
Другие	4	1,78	1	0,81	5	1,44

Таблица 3

Показатели заболеваемости БКРК в изучаемой когорте в зависимости от пола и возраста работников (на 100 тыс.)
BSC incidence rates in the study cohort in relation to sex and age of workers (per 100,000)

	Мужчины		Женщины	
Достигнутый возраст, лет	Число случаев	Показатели заболеваемости	Число случаев	Показатели заболеваемости
– 50	18	6,65 ± 1,57	4	4,44 ± 2,22
50 – 59	43	58,17 ± 8,87 [b]	13	38,15 ± 10,58 [b]
60 – 69	58	128,07 ± 16,82 [b]	21	76,13 ± 16,61 [a]
70+	68	296,81 ± 35,99 [b]	68	287,95 ± 34,92 [b]
Грубый	187	45,32 ± 3,31	106	60,43 ± 5,87 [a]
Стандартизованный		54,48 ± 3,63		43,3 ± 4,97

Примечание: [a] – статистически значимые различия ($p < 0,05$), сравнение по полу;
[b] – статистически значимые различия ($p < 0,05$) с предыдущим возрастом

Рис. 1. Динамика «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости БКРК
Fig. 1. Trends in crude and standardized BSC incidence rates

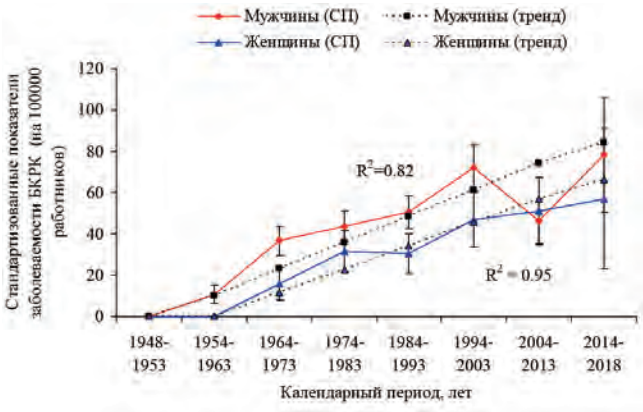


Рис. 2. Динамика стандартизованных показателей и линии трендов
Fig. 2. Trends in standardized rates

(табл. 2). Все случаи БКРК, включенные в исследование, были гистологически подтверждены. Из исследования были исключены лица, у которых был установлен диагноз ОЛБ, либо потеряна медицинская документация, либо заболевание БКРК было впервые установлено до начала работы на ПО «Маяк».

Статистический анализ данных проведен с использованием стандартного пакета Statistica 6.0. Рассчитаны нестандартизованные («грубые») и стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости на 100000 работников (далее на 100 тыс.) с использованием методов медицинской статистики [5, 6]. Для стандартизации был использован метод косвенной стандартизации. Анализ динамики стандартизованных моделей был выполнен с помощью программы Jointpoint 4.0.4. Для оценки различий в уровнях заболеваемости в разные календарные периоды был проведен компонентный анализ [7].

В таблицах представлены показатели заболеваемости ± стандартное отклонение. Для оценки статистической значимости различий средних величин использовали t-критерий Стьюдента; уровень статистической значимости оценивали при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

На конец периода наблюдения в исследуемой когорте работников было зарегистрировано 293 случая БКРК (63,82 % у мужчин и 36,18 % у женщин). Преобладающее большинство случаев БКРК зарегистрированы у лиц в возрасте старше 60 лет (у мужчин – 67,38 %, у женщин – 83,96 %). Средний возраст на момент установления диагноза БКРК у мужчин составил 64,91 ± 10,88 лет, у женщин 71,30 ± 9,82 лет. Показатели заболеваемости БКРК статистически значимо возрастали с увеличением достигнутого возраста работников. Наиболее высокие показатели заболеваемости БКРК были выявлены в группе работников старше 70 лет, как у мужчин, так и у женщин. Показатели заболеваемости в возрастной группе 60 – 69 лет были статистически значимо ниже у женщин, по сравнению с мужчинами (табл. 3), в то время как стандартизованный показатель заболеваемости БКРК был выше у мужчин (54,48 ± 3,63), по сравнению с женщинами ($p > 0,05$).

Анализ динамики «грубых» показателей заболеваемости БКРК в изучаемой когорте работников за весь период наблюдения показал рост заболеваемости от 1,75 до 253,05 на 100 тыс. у мужчин и от 3,73 до 262,54 на 100 тыс.человек у женщин к концу периода наблюдения (рис.1).

Стандартизованные показатели заболеваемости БКРК в исследуемой когорте работников также существенно увеличивались к концу периода наблюдения от 10,68 ± 4,33 до 78,34 ± 27,61 у мужчин и от 15,78 ± 7,67 до 57,04 ± 33,94 у женщин (рис. 2). Выявлен значимый линейный тренд роста стандартизованных показателей заболеваемости как у мужчин, так и у женщин; коэффициенты достоверности аппроксимации были $R^2 = 0,82$ и $R^2 = 0,95$ соответственно.

Таблица 4

Компонентный анализ динамики заболеваемости БКРК
Component analysis of the trend in BSC incidence

Период наблюдения	Число случаев	PYR	Стандартизованный показатель заболеваемости БКРК	Абс. прирост	Темп прироста %	Компоненты прироста		
						Возрастная структура	Риск заболеть	Возрастная структура и риск заболеть
Мужчины								
1948–1973	7	143913,7	25,41 ± 4,20	-	-	-	-	-
1974–1993	47	158755,8	47,76 ± 5,48*	22,35	87,94	6,17	7,77	11,01
1994–2018	133	109942,6	61,45 ± 7,48*	36,04	141,83	7,82	12,96	95,83
Женщины								
1948–1973	1	59205,36	9,26 ± 3,96 [a]	-	-	-	-	-
1974–1993	19	64888	30,62 ± 6,87*	21,36	230,59	-0,86	7,02	21,39
1994–2018	86	51319,72	49,96 ± 9,87*	40,70	439,51	-1,52	22,4	144,76

Примечание: * – статистически значимые различия с периодом 1948–1973 гг.
[a] – статистически значимые различия по полу

Таблица 5

Показатели заболеваемости БКРК в зависимости от пола и дозы внешнего гамма-облучения, поглощенной в коже
BSC incidence rates in relation to sex and external skin absorbed gamma dose

Доза внешнего гамма-облучения кожи, Гр	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Число случаев	Показатели заболеваемости	Число случаев	Показатели заболеваемости	Число случаев	Показатели заболеваемости
<0.1	28	34,46 ± 4,97	38	38,46 ± 7,18	66	36,65 ± 4,14
0.1–0.2	24	53,54 ± 9,55	12	33,92 ± 12,36	36	44,88 ± 7,45
0.2–0.5	43	56,06 ± 8,25 [a]	16	36,88 ± 11,67	59	49,13 ± 6,70
0.5–1.0	33	58,01 ± 10,52 [a]	18	61,24 ± 17.39	51	59,11 ± 9,02 [a]
≥1.0	57	70,07 ± 10,14 [a]	20	53,83 ± 14,83	77	64,98 ± 8,37 [a]

Примечание: [a] − статистически значимые различия ($p < 0,05$) с дозой < 0,1 Гр

Преобладающее большинство случаев БКРК у работников исследуемой когорты зарегистрировано в период 1994 – 2018 гг. (71,12 % у мужчин и 81,13 % у женщин). Сравнительный анализ показателей заболеваемости БКРК в изучаемой когорте работников в отдельные календарные периоды (1948 – 1973 гг., 1974 – 1993 гг. и 1994 – 2018 гг.) показал, что заболеваемость БКРК статистически значимо увеличилась в периоды 1974 – 1993 гг. и 1994 – 2018 гг. по сравнению с периодом 1948 – 1973 гг. как у мужчин, так и у женщин. Показатели заболеваемости БКРК были выше у мужчин по сравнению с женщинами во всех трех периодах 1948 – 1974 гг., 1974 – 1993 гг. и 1994 – 2018 гг., но только в период 1948 – 1973 гг. эти различия были статистически значимы (табл. 4). Темп прироста заболеваемости у женщин как между периодами 1948 – 1973 и 1974 – 1993, так и между периодами 1948 – 1973 и 1994 – 2018 гг. был в 3 раза выше по сравнению с мужчинами.

Абсолютный прирост заболеваемости БКРК почти не различался между мужчинами и женщинами в разные временные периоды (табл. 3). Абсолютный прирост заболеваемости БКРК между периодами 1948 – 1973 и 1994 – 2018 гг. увеличился как у мужчин (1,6 раз), так и у женщин (1,9 раз) по сравнению с абсолютным приростом между периодами 1948 – 1973 и 1974 – 1993 гг. Как показал компонентный анализ, абсолютный прирост заболеваемости БКРК как у мужчин, так и у женщин был обусловлен изменением возрастной структуры исследуемой когорты и риском заболеть.

Проведен анализ стандартизованных показателей заболеваемости БКРК в зависимости от пола работников и суммарной поглощенной в коже дозы внешнего гамма-излучения (табл. 5). Показатели заболеваемости БКРК были статистически значимо выше у мужчин, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной в коже дозе 0,2–0,5 Гр, 0,5–1,0 Гр и выше 1,0 Гр, по сравнению с теми, кто подвергся облучению в дозе менее 0,1 Гр. Показатели заболеваемости БКРК у женщин, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной в коже дозе 0,5–1,0 Гр и выше 1,0 Гр, были выше по сравнению с теми, кто подвергся облучению в дозе менее 0,1 Гр (p >0,5).

Таким образом, проведенный анализ показал, что показатели заболеваемости БКРК в исследуемой когорте зависели, как и ожидалось, от пола и достигнутого возраста работников, что хорошо согласуется с литературными данными [8, 9]. Связь показателя заболеваемости БКРК с календарным периодом обусловлена ростом заболеваемости ЗНО кожи в РФ в последние десятилетия в связи с увеличением продолжительности жизни, и хорошей выявляемостью раков кожи на профилактических осмотрах.

Следует отметить, что в настоящем исследовании обнаружена зависимость показателей заболеваемости БКРК от дозы внешнего гамма-облучения. Полученный результат хорошо согласуется с результатами оценки риска немеланомного рака кожи и, в частности, БКРК [10, 11].

Стандартизованные показатели заболеваемости БКРК в когорте работников ПО «Маяк» были выше, чем в России в целом и в Уральском федеральном округе как для мужчин (РФ 29,38 ± 0,17 и УрФО 29,07 ± 0,62) , так и для женщин (РФ 28,97 ± 0,4 и УрФО 28,29 ± 0,48) [3]. Это обусловлено, прежде всего, хорошей выявляемостью ЗНО кожи у работников изучаемой когорты во время обязательных ежегодных профилактических медицинских обследований с участием врача-дерматолога [12].

Полученные значения грубых показателей заболеваемости БКРК хорошо согласуются с соответствующими показателями заболеваемости раком кожи (кроме меланомы) по Челябинской области (49,13 для мужчин, 72,60 для женщин). Значения стандартизованных показателей заболеваемости раком кожи (кроме меланомы) по Челябинской области у мужчин (32,59 ± 1,19) и у женщин (30,10 ± 0,9) значительно ниже соответствующих показателей в изучаемой когорте как для мужчин, так и для женщин.

Заключение

Показатели заболеваемости БКРК в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк», подвергшихся хроническому облучению, зависели от нерадиционных (пол, достигнутый возраст и календарный период установления диагноза) и радиационных факторов (внешнее гамма-излучение). Выявлен статистически значимый линейный тренд роста стандартизованных показателей заболеваемости как у мужчин, так и у женщин (R^2 = 0,82 и R^2 = 0,95 соответственно).

Установлено, что абсолютный прирост заболеваемости БКРК к концу периода наблюдения (31.12.2018 г.) как у женщин, так и у мужчин обусловлен изменением возрастной структуры изучаемой когорты и риском заболеть. Показатели заболеваемости БКРК были статистически значимо выше у мужчин, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной в коже дозе 0,2–0,5 Гр, 0,5–1,0 Гр и выше 1,0 Гр, по сравнению с теми, кто подвергся облучению в дозе менее 0,1 Гр.

Incidence of Basal Cell Carcinoma in Cohort of Mayak Workers

M.V. Bannikova, T.V. Azizova

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia
Contact person: TamaraVasil'evna Azizova: clinic@subi.su

ABSTRACT

Results: To estimate incidence rates for basal cell carcinoma (BSC) following chronic occupational radiation exposure.

Conclusion:The study cohort included 22,377 workers (25.4 % of females) of the nuclear production facility, Mayak Production Association (PA), who had been hired in 1948–1982. Gamma doses of external exposure were provided by the Mayak Workers Dosimetry System – 2013 (MWDS–2013). The cohort was followed up until 31.12.2018.

Results: By the end of the follow-up period 293 BSC cases were registered in the study cohort. BSC incidence rates significantly increased with increasing attained age of workers. The highest BSC incidence rate was observed in the age group above 70 years, both for males and females. The study found a significant increasing linear trend for standardized incidence rates for both males and females; approximation confidence factors were R_2 = 0.82 and R_2 = 0.95, respectively. The majority of BSC cases in the study cohort were registered in 1994–2018 (71.12 % in males and 81.13 % in females). The component analysis demonstrated that the absolute growth in the BSC incidence rate in both males and females was due to changes in the age structure of the study population and the risk of the disease.

Conclussion: BSC incidence rates were significantly higher in males externally exposed to gamma rays at cumulative skin absorbed doses 0.2–0.5 Gy, 0.5–1.0 Gy and above 1.0 Gy compared to those exposed at doses below 0.1 Gy. In females the corresponding differences were non-significant.

Key words: *basal cell carcinoma, incidence rates, ionizing radiation, Mayak*

For citation: Bannikova MV, Azizova TV. Incidence of Basal Cell Carcinoma in Cohort of Mayak Workers. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(5):91-94.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-91-94

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр: в 3 т. Том 1. М.: Медицина; 1995.
2. Рыбкина В.Л. Факторы риска развития злокачественных новообразований кожи. Эпидемиология // Клиническая дерматология и венерология, 2019. Т.18, №5. С. 548-555.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.
4. Napier BA. The Mayak worker dosimetry system (MWDS–2013): an introduction to the documentation // Radiat Prot Dosimetry. 2017. Vol. 176. No 1–2. P. 6–9. DOI: 10.1093/rpd/ncx020
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.
6. Мерков АМ, Поляков ЛЕ. Санитарная статистика (пособие для врачей). М.: Медицина, 1974.
7. Чисов В.И. Организация онкологической службы в России. Методические рекомендации. Пособие для врачей. Ч. 2. М., 2007. С.130-136.
8. Шляхтунов Е.А. Рак кожи: современное состояние проблемы // Вестник ВГМУ, 2014. Т. 13, №3.
9. Уфимцева М.А., Липатов Г.Я., Шубина А.С., Петкау В.В., Береснева Т.А. Эпидемиологические аспекты заболеваемости злокачественными новообразования кожи в Свердловской области // Экология человека. 2020.Т.3. С. 4-9. DOI: 1033396 / 1728-0869-2020-3-4-9.
10. Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, Rybkina VL. Risk of malignant skin neoplasms in a cohort of workers occupationally exposed to ionizing radiation at low dose rates // PLoS ONE. 2018; Vol. 13, No 10. e0205060. https ://doi.org/10.1371/journ al.pone.02050 60
11. Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, Rybkina1 VL. Risk of skin cancer by histological type in a cohort of workers chronically exposed to ionizing radiation // Radiation and Environmental Biophysics/ 2021. Vol. 60. P. 9–22 https://doi.org/10.1007/s00411-020-00883-6
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.01.2021 № 29и «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры».

REFERENCES

1. World Health Organization. International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10) Geneva: World Health Organization; 1992.
2. Rybkina VL, Azizova TV, Adamova GV. Risk factors of malignant neoplasms of the skin. Epidemiology. Clinical dermatology and venereology. 2019;18;5:548-555 (In Russian).
3. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shahzadova AO. Malignant neoplasms in Russia (incidence and mortality). National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow Publ., 2020. 252 p. (In Russian).
4. Napier BA. The Mayak Worker Dosimetry System (Mwds–2013): an Introduction to the Documentation. Radiat Prot Dosimetry. 2017;176;1–2:6–9. DOI: 10.1093/rpd/ncx020.
5. Glantz SA. Primer of biostatistics. Fourth edition, Moscow, Practika Publ.; 1999.
6. Merkov AM, Polyakov LE. Health Statistics (Manual for Doctors). Moscow, Medicine Publ., 1974 (In Russian).
7. Chisov BI. Organization of Oncological Service in Russia. Guidelines, Manual for Doctors. Part 2. Moscow Publ., 2007. P. 130-136 (In Russian).
8. Shlyahtunov EA. Skin Cancer: Current State of the Problem. Vestnik VGMU, 2014;13;3 (In Russian).
9. Ufimtseva MA, Lipatov GYa, Shubina AS, Petkau VV, Beresneva TA. Epidemiological aspects of malignant skin neoplasms morbidity in Sverdlovsk region. Human ecology, 2020. 03. DOI: 1033396 / 1728-0869-2020-3-4-9.
10. Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, Rybkina VL. Risk of Malignant Skin Neoplasms in a Cohort of Workers Occupationally Exposed to Ionizing Radiation at Low Dose Rates. PLoS ONE; 2018;13;10:e0205060. https ://doi.org/10.1371/journ al.pone.02050 60.
11. Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, Rybkina1 VL. Risk of Skin Cancer by Histological Type in A Cohort of Workers Chronically Exposed to Ionizing Radiation. Radiation and environmental biophysics. 2021;60:9–22 https://doi.org/10.1007/s00411-020-00883-6.
12. Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation as of 28.01.2021 No.29n on the approval of the procedure for mandatory preliminary and periodic medical examinations of workers provided for in article 213, paragraph 4, of the Labour Code, the list of medical contraindications for occupational activities with harmful and (or) hazardous industrial factors and such activities that require mandatory and routine medical examinations. (In Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.12.2020. Принята к публикации: 20.01.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 23.12.2020. Accepted for publication: 20.01.2021.

Е.С. Сухих [1,2], Л.Г. Сухих[2], Я.Н. Сутыгина[1,2], П.В. Ижевский[3], И.Н. Шейно[3], О.М. Стахова[2,4], М.И. Клиновицкая[2]

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ГОЛОВЫ-ШЕИ НА ОСНОВЕ МОДЕЛИ ЛОКАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ОПУХОЛИ

[1] Томский областной онкологический диспансер, Томск
[2] Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск
[3] Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. БурназянаФМБА России, Москва
[4] Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень

Контактное лицо: Стахова Ольга Михайловна: o.m.stakhova@gmail.com.

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка ожидаемой эффективности лучевой терапии (ЛТ) на основе моделей вероятности локального контроля опухоли (*TCP*) для органов головы–шеи.

Материалы и методы: В рамках исследования использовались данные 11 пациентов с местнораспространёнными опухолями головы–шеи (гортань, ротоглотка и ротовая полость). Для каждого пациента разработаны два курса ЛТ с различными режимами фракционирования при использовании объёмно-модулированной дуговой терапии (VMAT): одновременной интегрированной эскалации дозы SIB-VMAT (70 Гр на опухоль, 50 Гр на лимфатические узлы, 25 фракций) и последовательный буст SEQ-VMAT (70 Гр на опухоль, 50 Гр на лимфатические узлы, 35 фракций). Разработанные планы проанализированы с использованием модели A. Niemierko с параметрами, полученными B. Maciejewski на основе гистограмм доза–объем и планируемого времени лечения.

Результаты: Разработанные планы позволили получить высокий уровень покрытия клинического объема опухоли (98–98 %) у всех пациентов, кроме одного. Среднее значение *TCP* для SIB-VMAT оценивается равным 99,9 % из-за слишком короткой общей продолжительности лечения. Среднее значение *TCP* для SEQ-VMAT равно 61,0 %. Для одного пациента оба плана SIB-VMAT и SEQ-VMAT показали нулевое ожидаемое значение эффективности ЛТ в связи с низким покрытием клинического объёма опухоли 95–95 %.

Заключение: Использование модели *TCP* позволяет проводить анализ планов персонифицированной лучевой терапии и разрабатывать адаптированные схемы лечения с увеличением величины суммарной дозы, дозы за фракцию с одновременным уменьшением общей продолжительности, терапии

Ключевые слова: *местнораспространённый рак, органы головы и шеи, объемно-модулированная дуговая терапия, локальный контроль опухоли, модель вероятности*

Для цитирования: Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Сутыгина Я.Н., Ижевский П.В., Шейно И.Н., Стахова О.М., Клиновицкая М.И. Оценка эффективности лучевой терапии рака головы-шеи на основе модели локального контроля опухоли // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.95–100.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-95-100

Введение

Дистанционная лучевая терапия (ЛТ) эффективно используется для лечения местнораспространённого рака области головы и шеи (ОГШ) по всему миру. В России число пациентов с поставленным диагнозом злокачественного новообразования головы, лица и шеи ежегодно увеличивается более чем на 3 % и включает более 7 тыс. новых случаев среди мужчин и 3 тыс. случаев среди женщин [1]. Стандартное предписание для лучевой терапии местнораспространённого рака ОГШ включает облучение опухоли дозой до 70 Гр за 35 фракций 5 дней в неделю и профилактическое облучение лимфатических узлов дозой до 50 Гр (2 Гр за фракцию). Классический режим облучения включает последовательное облучение (sequential boost – SEQ) сначала лимфатических узлов и опухоли, затем – только опухоли. Такой режим фракционирования приводит к величине двухлетнего локально-регионального контроля в диапазоне от 46 до 64 % согласно данным работ [2,3]. Недостаточный уровень эффективности лечения стимулирует разработку новых режимов облучения. Повышение эффективности терапии в целом связано с увеличением дозы облучения и уменьшением общей продолжительности лечения. Каждый дополнительный день лечения должен быть компенсирован увеличением величины дозы на 0,6–0,75 Гр/день [4, 5]. В случае местнораспространённого рака ОГШ любое существенное увеличение дозы может приводить к острым проявлениям побочных реакций здоровых тканей, включая мукозит и дисфагию.

Повышение качества лучевой терапии опухолей ОГШ связано с повышением дозы в опухоли и/или снижением общего времени лечения, для чего применяются методы одновременной интегрированной эскалации дозы (simultaneous integrated boost – SIB) наряду с лучевой терапией с модуляцией интенсивности (intensity modulated radiation therapy – IMRT) и объёмно-модулированной дуговой терапией (volume modulated arc therapy – VMAT) [3, 5]. Для сравнения между собой различных режимов лечения необходим критерий оптимизации, основанный на радиобиологических характеристиках опухоли, индивидуальных анатомических особенностях пациента и эксплуатационном потенциале терапевтического оборудования, включающего линейный ускоритель, систему планирования лучевой терапии, иммобилизующие устройства и др. Критерии оптимизации могут быть основаны на модели вероятности локального контроля опухоли (tumor control probability – *TCP*) A. Niemierko. Радиобиологический критерий *TCP* сильно зависит от конформности распределения дозы и может быть использован для сравнения различных методов планирования лечения, например, трехмерной конформной лучевой терапии (3-dimensional conformal radiation therapy – 3D-CRT), IMRT и VMAT или оптимизации фракционирования [5–10]. Сравнение различных схем лечения относительно предписанного значения дозы, дозы за фракцию и общего времени лечения может быть проведено с использованием известной концепции биологической эффективной дозы (biologically effective dose – BED), основанной на линейно-квадратичной модели (ЛКМ). К сожалению,

концепция BED включает расчет, основанный только на значении предписанной дозы, и не учитывает характеристики распределения дозы и её неоднородность в объеме облучения. В то же время, модель *TCP* A. Niemierko включает ЛКМ и одновременно зависит от конформности распределения дозы, общих значений дозы и дозы за фракцию с помощью концепции эквивалентной однородной дозы (equivalent uniform dose – EUD) [11–13]. Исходя из изложенного, предлагается использовать *TCP* в качестве комплексного критерия оптимизации лечения.

Целью данной работы является исследование возможности использования модели *TCP* A. Niemierko для оценки эффективности ожидаемого лечения в случае с местно-распространённым раком ОГШ. Для этого проведено дозиметрическое моделирование облучения SIB-VMAT и SEQ-VMAT с использованием анатомических данных 11 пациентов, проходивших лечение в Томском областном онкологическом диспансере. На основе полученных гистограмм доза–объем (ГДО) проведена оценка планов и рассчитанные значения *TCP* сопоставлены с результатами клинических исследований, ранее проведенных в мире с использованием методов SIB и SEQ.

Материалы и методы

В рамках исследования использованы анатомические данные 11 пациентов с местно-распространёнными опухолями ОГШ, включая гортань, ротоглотку и полость рта со стадиями заболевания от $T_1N_1M_0$ до $T_4N_2M_0$. Томографические данные пациентов получены с помощью компьютерного томографа Toshiba Aquilion LB при толщине среза 2 мм. Иммобилизация выполнялась с помощью термопластических масок. Для планирования лечения были выделены два клинических объема опухоли (Clinical tumor volume – CTV): CTV опухоли – CTV_{tum} и CTV лимфатических узлов – CTV_{lym}. И, соответственно, два объема планируемого облучения (Planning treatment volume – PTV): PTV_{tum} включал CTV_{tum} и отступ 5 мм, PTV_{50} – включал CTV_{tum}, CTV_{lym} и отступ 5–7 мм. Средние объемы структур составили CTV_{tum} = 86,4 ± 73,8 см^3 (медиана CTV_{tum} = 52,0 см^3), CTV_{lym} = 145 ± 100 см^3 (медиана CTV_{lym} = 316 см^3), PTV_{tum} = 235±219 см^3 (медиана PTV_{tum} = 178 см^3), а PTV_{lym} = 475±153 см^3 (медиана PTV_{lym} = 476 см^3).

Для каждого пациента были разработаны два плана облучения. Первый план ежедневного облучения SEQ-VMAT включал в себя 2 этапа. На первом этапе на область PTV_{lym} и PTV_{tum} предписывалась доза, равная 50 Гр за 25 фракций, а на втором этапе – дополнительная доза 20 Гр за 10 фракций доставлялась только на область PTV_{tum}. Общая продолжительность лечения для SEQ-VMAT составила 49 дней (35 фракций) при суммарной дозе за курс лечения 70 Гр. Второй вариант плана облучения SIB-VMAT с предписанным значением дозы за курс лечения, равным 70 Гр, состоял из одного этапа облучения при условии, что доза для PTV_{lym} составила 50 Гр (по 2 Гр за фракцию), а для PTV_{tum} – 70 Гр (2,8 Гр за фракцию). Общая продолжительность лечения составляла 35 дней (25 фракций). Цель дозиметрического планирования лечения заключалась в том, чтобы доставить не менее 95 % от предписанной дозы к 95 % объема PTV и 98 % дозы к 98 % CTV, при этом предел максимально допустимой дозы составлял 110 % для менее чем 2 % PTV. В качестве приоритетных критических органов (Organs at Risk – OARs) приняты спинной мозг с максимально допустимой дозой EQD2 ≤ 45 Гр, ствол мозга с максимально допустимой дозой EQD2 ≤ 54 Гр и нижняя челюсть с максимально допустимой дозой EQD2 ≤ 70 Гр. Соотношение α/β для всех OARs принято равным α/β = 2 Гр.

Все планы лечения создавались в системе дозиметрического планирования Monaco v5.10 (Elekta Instrument AB, Стокгольм) с использованием алгоритма расчета распределения дозы Монте-Карло для модели фотонного пучка линейного ускорителя Elekta Synergy с максимальной энергией тормозного излучения 6 МэВ. Планы SEQ-VMAT и SIB-VMAT состояли из двух арок встречного направления суммарной длиной 340˚.

Значения *TCP* рассчитывались с использованием подхода A. Niemierko на основе эквивалентной равномерной дозы EUD [11-12]:

$$EUD = \left[\sum_i V_i \left(D_i \frac{\alpha/\beta + D_i/n_f}{\alpha/\beta + 2} \right)^a \right]^{-a}, \qquad (1)$$

где V_i – часть целевого объема, облучаемая дозой D_i (P_i V_i = V), a – специфический параметр для опухоли, n_f – количество фракций. *TCP* рассчитывается на основе значения *EUD* [11–13]:

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}}, \qquad (2)$$

где TCD_{50} – 50 %-ая биологически эффективная доза, γ50 – параметр, зависящий от крутизны кривой *TCP*. Для опухолей ОГШ значение α/β = 15 Гр [6].

Значения TCD_{50} и γ_{50} взяты из работы B. Maciejewski et al. [4]. В ней проанализирован 3-летний локальный контроль первичной опухоли у 498 пациентов с плоскоклеточными карциномами (полость рта и ротоглотка) и его зависимость от предписанных значений дозы, доз за фракцию и общего времени лечения. Для нашей модели мы усреднили значения TCD_{50}, представленные в работе [4] для корня языка, ротовой полости и ротоглотки при стадиях от $T_2N_{1\text{-}3}M_0$ до $T_3N_3M_0$. Среднее значение TCD_{50} составило TCD_{50} = 70,3 Гр (доверительный интервал (ДИ) [68,1–72,5] Гр) при 49 днях лечения (35 фракций) и TCD_{2550} = 61,7 Гр (ДИ [59,7–63,7] Гр) при 35 днях лечения (25 фракций) для 2 Гр за фракцию [4]. В работе [4] также приведено значение TCD_{90} – значение дозы, которое привело к 90 %-ому локальному контролю. Среднее значение TCD_{90} для корня языка, ротовой полости и ротоглотки при стадиях от $T_2N_{1\text{-}3}M_0$ до $T_3N_3M_0$ равно TCD_{90} = 73,9 Гр (ДИ [72,0–75,9] Гр) при 49 днях лечения [4]. Известные значения TCD_{50} и TCD_{90} позволяют провести аппроксимацию данных, используя уравнение (2). Аппроксимацию выполнили с использованием встроенной функции NonlinearModelFit программного обеспечения Wolfram Mathematica. Значение параметра γ_{50}, определяемое из полученной функции, равно γ_{50} = 10,7. Ошибки параметров аппроксимации незначительны (< 10^{-3}).

На рис. 1 показана зависимость значения *TCP* от эквивалентной дозы 2 Гр за фракцию (*EQD2*) при общем времени лечения 49 дней. Для получения неопределенности функции использованы нижняя и верхняя границы доверительного интервала как для TCD_{50}, так и для TCD_{90}. Узкий диапазон биологически эффективной дозы на рис. 1 обусловлен малыми различиями в значениях TCD_{50} и TCD_{90} и высоким значением γ_{50}. На уровне значения *TCP*=50 % неопределенность дозы лежит в диапазоне от 68,1 Гр до 72,5 Гр, что составляет всего 3,6 % от стандартного значения предписанной дозы (70 Гр).

Результаты и обсуждение

Результаты дозиметрического планирования SEQ-VMAT приведены на рис. 2 в виде гистограммы доза–объем (ГДО), усредненных по всем 11 пациентам для CTV_{tum} (синяя кривая), CTV_{lym} (зеленая кривая), ствола

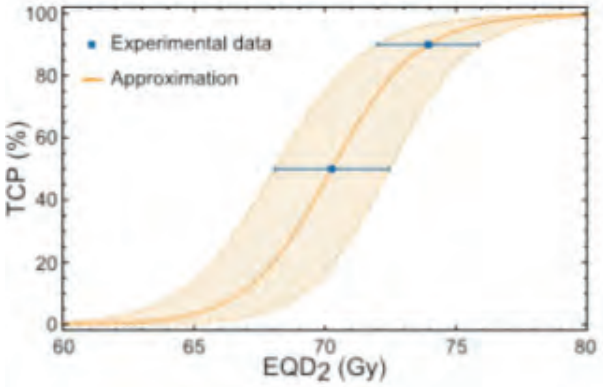


Рис.1. Зависимость значения *TCP* от EQD2 по модели A.Niemierko и параметрам Maciejewski. Круги – данные Maciejewski [4], сплошная линия – аппроксимация, пунктирные линии – интервал аппроксимации по интервалу подтверждения данных
Fig.1. Dependence of *TCP* value on EQD2 according to the Niemierko's model and Maciejewski's parameters. Circles – Maciejewski's data [4], solid line – approximation, dashed lines – approximation confidence interval according to the data confidence interval

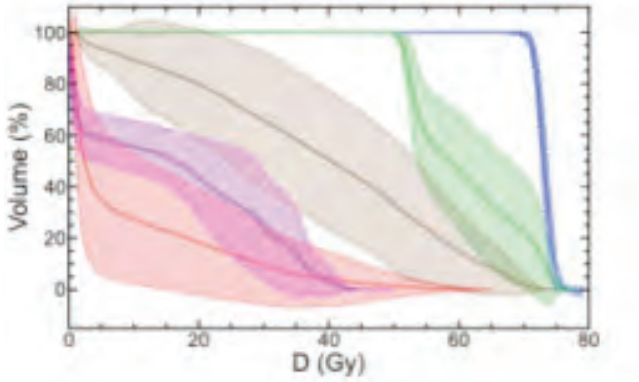


Рис. 2. Среднее значение ГДО для SEQ-VMAT. CTV_{tum} – синяя кривая, CTV_{lym} – зеленая кривая, ствол головного мозга – красная кривая, спинной мозг – пурпурная кривая, нижняя челюсть – коричневая кривая. Пунктирные линии показывают стандартные отклонения. Из-за различия данных между собой стандартные отклонения могут выходить за границы 0 и 100%
Fig. 2. Mean DVHs for SEQ-VMAT. CTV_{tum} – blue curve, CTV_{lym} – green curve, brainstem – red curve, spinal cord – magenta curve, mandibula – brown curve. Dashed lines show the standard deviations. Due to data difference standard deviations can larger than 100% and less than 0

Таблица 1

Значения EUD и TCP для всех пациентов
EUD and TCP values for all patients

Пац-т №	SIB-VMAT				SEQ-VMAT		
	$EQD2_{98}$	EUD	TCP_{35},%	TCP_{25},%	$EQD2_{98}$	EUD	TCP_{35},%
1	74,7	75,8	96,4	100	71,0	74,4	78,1
2	74,8	76,3	97,2	100	71,7	73,0	83,5
3	74,6	75,1	94,6	100	71,2	72,6	80,5
4	73,0	73,9	90,1	100	70,8	71,9	72,8
5	73,4	74,1	90,9	100	71,3	72,4	78,4
6	72,7	72,0	73,8	100	71,0	69,9	44,1
7	73,2	73,0	83,6	100	70,8	72,0	74,5
8	73,3	75,0	94,2	100	71,7	72,4	78,5
9	67,8	59,2	0	14,6	69,3	59,0	0
10	74,2	75,2	95,0	100	70,7	72,0	73,9
11	73,2	74,0	90,5	100	72,4	73,7	88,8

Примечание: Значения EQD2 и EUD показаны в Гр, столбец TCP_{35} показывает значения *TCP* при TCD_{50} = 70,26 Гр (35 фракций), TCP_{25} показывает значения TCD_{50} = 61,7 Гр (25 фракций)

головного мозга (красная кривая), спинного мозга (пурпурная кривая) и нижней челюсти (коричневая кривая). Пунктирные линии показывают стандартные отклонения. На рис. 2 видно, что разработанные планы близки друг к другу. ГДО для CTV_{lym} и OARs имеют большие стандартные отклонения в связи с анатомическими особенностями пациентов. Тем не менее, облучение всех OARs находится в установленных пределах.

Результаты дозиметрического планирования SIB-VMAT показаны на рис. 3. Разработанные планы достигают схожих показателей облучения опухоли, но значение неопределенности больше, чем в случае SEQ-VMAT. ГДО для CTV_{lym} и OARs демонстрируют большее значение стандартного отклонения в связи с анатомическими особенностями пациентов. Облучение всех OARs не превысило пределы предписанных ограничений. Облучение ствола головного мозга в случае SIB-VMAT меньше, чем в случае SEQ-VMAT. Для одного из пациентов требование покрытия дозой объема опухоли 98–98 % не было достигнуто в процессе дозиметрического планирования SIB-VMAT. Покрытие CTV было на уровне 95–95 %. В реальной клинической ситуации при лечении пациента очень важно проанализировать его индивидуальный план, так как ожидаемые значения *TCP*, следующие из параметров B. Maciejewski, очень тесно связаны с дозой. Результаты расчетов для всех пациентов приведены в табл. 1.

По данным табл. 1 видно, что значения *TCP* для всех пациентов, кроме одного, при SIB-VMAT близки к 100 % из-за слишком короткой общей продолжительности лечения (25 фракций) и высоких значений EUD. Значения *TCP* для SEQ-VMAT варьируют от 44,1 % до 88,8 %. В случае пациента № 9 ожидаемое значение *TCP* равно нулю для SEQ-VMAT и 14,6 % для SIB-VMAT. Другими словами, имеется большая вероятность неудачи при лечении. Причиной таких неблагоприятных значений *TCP* является не-

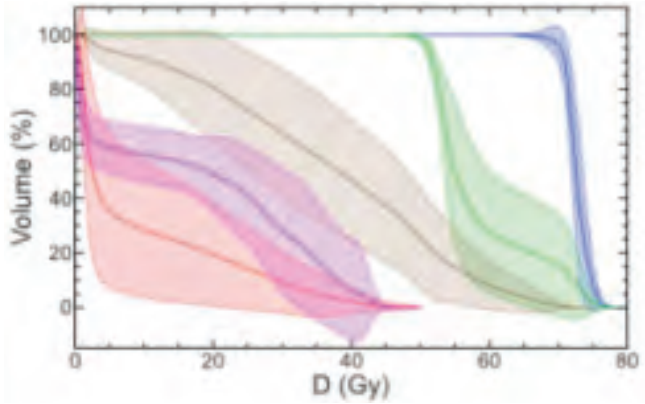


Рис. 3. Среднее значение ГДО для SIB-VMAT. CTV_{tum} – синяя кривая, CTV_{lym} – зеленая кривая, ствол мозга – красная кривая, спинной мозг – пурпурная кривая, нижняя челюсть – коричневая кривая. Пунктирные линии показывают стандартные отклонения. Из-за различия данных между собой стандартные отклонения могут выходить за границы 0 и 100%
Fig. 3 Mean DVHs for SIB-VMAT. CTV_{tum} – blue curve, CTV_{lym} – green curve, brainstem – red curve, spinal cord – magenta curve, mandibula – brown curve. Dashed lines show the standard deviations. Due to data difference standard deviations can larger than 100% and less than 0

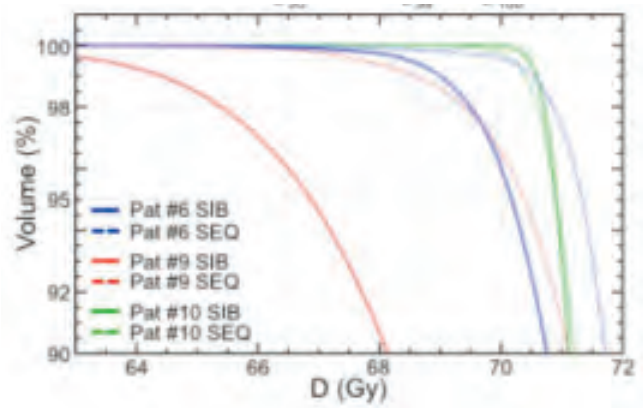


Рис. 4. Расчет ГДО для пациентов № 6 (синие кривые), № 9 (красные кривые), № 10 (зеленые кривые) для SIB-VMAT (сплошные кривые) и SEQ-VMAT (пунктирные кривые)
Fig. 4 Calculated DVHs for patients № 6 (blue curves), № 9 (red curves), №10 (green curve) for SIB-VMAT (solid curves) and SEQ-VMAT (dashed curves)

достаточное покрытие дозой объема CTV опухоли. В случае SIB-VMAT уровень охвата дозой CTV равен 95–95 %. Однако в случае SEQ-VMAT 98 % опухоли было покрыто 99 % от предписанной дозы, но этого оказалось недостаточно. На рис. 4 для сравнения показаны ГДО, рассчитанные для пациента № 9, пациента № 6 и пациента № 10. В случае пациента № 10, ожидаемые значения *TCP* достаточно велики. Для пациента № 6 значения *TCP* ниже ожидаемых средних показателей. Из рис. 4 можно сделать вывод, что даже небольшой объем мишени, облученный меньшими дозами, приводит к значительному снижению значения EUD из-за высокого значения TCD_{50}.

Результаты ряда мировых клинических исследований ЛТ местнораспространённого рака ОГШ, различающиеся значениями суммарной дозы, дозы за фракцию и общим временем лечения, были проанализированы с использованием модели с параметрами B. Masiejewski. Стандартным режимом ЛТ опухолей ОГШ является SEQ с доставкой суммарной дозы (СД) за курс 70 Гр за 35 фракций (49 дней) по 2 Гр ежедневно. Например, в рандомизированном исследовании RTOG-9003 эта схема использована в качестве базовой для сравнения с другими режимами фракционирования у пациентов с местнораспространённым раком ОГШ III и IV стадии [2]. Показатели 2-летнего локорегионарного контроля составили 45,7–46,0 %, что полностью совпадает с расчётами по модели *TCP* A. Niemierko с параметрами B. Masiejewski – 46,1 % (ДИ 16,4–75 %). Результаты недавнего исследования SIB-IMRT представлены Dragan et al. [3]. Суммарная доза 70 Гр, подведенная за 35 фракций, была назначена группе из 76 пациентов. Локорегионарный 3-летний контроль составил 64 %, что также соответствует прогнозам модели.

Различия между результатами, представленными RTOG-9003 [2] и Dragan et al. [3], могут быть вызваны качеством планирования лечения и охватом предписанной дозой объема CTV. В процессе планирования может произойти значительное расхождение между номинальным значением предписанной дозы и фактическим значением дозы, полученным после планирования лечения, и подведения дозы пациенту. Chao et al сообщили о результатах лечения местнораспространённого рака ОГШ IMRT [6]. Величина предписанной дозы была равна 70 Гр за 35 фракций. Согласно модели, такая величина дозы должна соответствовать значению *TCP* = 46,1 % (ДИ 16,4–75 %). Chao et al представили 85%-ный уровень локальнорегионального контроля при фактическом среднем значении дозы, полученном после планирования лечения, равном 72,64 ± 4,83 Гр. В случае физической СД = 72,64 Гр, подведенной за 35 фракций, модель прогнозирует значение *TCP* = 83,5 % (ДИ [58,2-93,9] %). Этот результат расчёта согласуется с результатами Chao намного лучше, чем результат, основанный на величине предписанной дозы. Данные, представленные в табл. 1, также иллюстрируют этот факт: значения D_{98} и *EUD* выше, чем предписанные дозы, что приводит к более высокой ожидаемой эффективности лечения.

Spiotto et al представили результаты ретроспективного исследования лечения местно-распространённого рака ОГШ на основе SEQ с использованием трех методик доставки дозы: 3-х мерной конформной ЛТ (125 случаев), SEQ-IMRT (120 случаев) и SIB-IMRT (134 случая) [7]. Предписанные значения СД для SEQ-3DCRT были равны 74 Гр за 37 фракций (2 Гр за фракцию в сутки или 1,2–1,5 Гр за фракцию дважды в сутки) и СД = 71,25 Гр за 35 фракций (2 Гр за фракцию в сутки или 1,2–1,5 Гр за фракцию дважды в сутки) для SEQ-IMRT. Предписанные дозы для SIB-IMRT равны либо СД = 66 Гр за 30 фракций (2,2 Гр за фракцию в сутки), либо СД = 69,96 Гр за 33 фракции (2,12 Гр за фракцию в сутки). Всем пациентам проводилась одновременная химиотерапия. Результаты 2-летнего локального контроля составили 75,7 % для SEQ-3DCRT, 70,3 % для SEQ-IMRT и 68,7 % для SIB-IMRT [19]. Ожидаемые по модели значения *TCP* равны 68.4% (ДИ 35,3–87,5 %) при 74 Гр за 37 фракций, *TCP* = 64,6 % (ДИ 31,2–85,8 %) при *TCP* = 71,25 Гр за 35 фракций, *TCP* = 62,5 % (ДИ 29,184,7 %) при 66 Гр за 30 фракций, и *TCP* = 70,4 % ДИ (37,7–88,5 %) при 69,96 Гр за 33 фракции. Результаты лечения методиками, как SEQ, так и SIB хорошо совпадают с прогнозами модели.

Сравнительный анализ SEQ-IMRT и SIB-IMRT для местнораспространённого рака ОГШ был выполнен Vlacich et al [8]. 68 пациентов получили лечение методом SEQ-IMRT и 141 – методом SIB-IMRT. Предписанная доза для обоих методов была равна СД = 69,3 Гр за 33 фракции (2,1 Гр за фракцию в сутки). Лимфатические узлы при SEQ-IMRT облучались дозой 50,4 Гр, (24 фракции, 2,1 Гр за фракцию) и до 56,1 Гр при SIB-IMRT (33 фракции, 1,7 Гр за фракцию). Уровень покрытия 95 % объёма опухоли лежал в пределах 95–105 %. ЛТ осуществлялась пять дней в неделю. Пациентам одновременно проводилась химиотерапия. Выживаемость в течении четырех лет последующего наблюдения при SEQ-IMRT составила 63 % (ДИ 50,4–73,3 %) и 69 % (ДИ 60,4 – 76,1 %) при SIB-IMRT. Прогноз модели равен *TCP* = 60,3 % (ДИ 27–83,6 %) при 69,3 Гр, 33 фракции, что совпадает с заявленными результатами.

Не все ускоренные схемы лечения показали хорошие клинические результаты. Vanasek et al представили результаты лечения 96 пациентов с местнораспространённым раком ОГШ с использованием IMRT [9]. Значения дозы, предписанные для CTV, были равны либо СД = 66 Гр (2,2 Гр за фракцию), либо СД = 70 Гр (2,12 Гр за фракцию). Покрытие дозы для PTV составляло 95 %-95 %. Облучение проводилось ежедневно, пять дней в неделю. Для значений доз, полученных в данном исследовании, модель прогнозирует *TCP* = 62,5 % (ДИ 29,1–84,7 %) при подведении 66 Гр за 30 фракций, и *TCP* = 70,9 % (ДИ 38,4–88,7 %) при подведении 70 Гр за 33 фракции. Результаты 3-летней безрецидивной выживаемости, представленные Vanasek et al, составили всего 35 %. Анализ показал, что рецидивы в целом располагались в пределах зоны облучения. Таким образом, неблагоприятные результаты могут быть связаны с необходимостью увеличения дозы или с ошибками при доставке дозы. Ситуация в исследовании Vanasek et al может совпадать с ситуацией пациента № 9 в нашем плане лечения. Среднее покрытие

было адекватным предписанию (95–95% для SIB-VMAT и 98–98 % для SEQ-VMAT), но все же присутствовала область с низкой дозой, значительно снижающая эффективность лечения.

Результаты B. Maciejewski и отдельные результаты клинических исследований показывают, что реакция местнораспространённого рака ОГШ сильно зависит от величины дозы и общего времени лечения. Отклонение дозы в пределах 3 % (2 Гр при СД = 70 Гр) может вызвать существенное неожиданное изменение эффективности лечения. Такие небольшие изменения могут появиться во время планирования лечения и/или подведения дозы. Представленные результаты планирования облучения продемонстрировали этот факт. В случае SEQ-VMAT предписанное значение дозы СД = 70 Гр привело к среднему показателю CTV D_{98} = 71,0 Гр. В случае SIB-VMAT уровень покрытия составил D_{98} = 73,2 Гр. О такой же ситуации сообщали Chao et al (средняя СД = 72,64±4,83 Гр, в то время как предписанная доза СД = 70 Гр) [6]. По нашему мнению, неопределенности в пределах нескольких процентов для пациентов в экспериментальных группах разных исследований могут быть причиной существенных различий в представленных результатах. Результаты нашего исследования для пациентов № 6 и 9 показали низкие ожидаемые значения *TCP*, несмотря на хорошие результаты охвата дозой, полученные в среднем для всех 11 пациентов. Для этих пациентов лечение может быть неэффективно. Анализ причин рецидивов заболевания при раке ОГШ проводился Farrag et al после спиральной томотерапии [10]. Авторы проанализировали лечение 63 пациентов и 13 случаев прогрессирования заболевания после терапии. В десяти случаях продолженный рост опухоли наблюдался в пределах объема облучения. На наш взгляд, этот факт показывает важность анализа плана лечения каждого пациента с использованием как спланированных, так и верифицированных ГДО.

Представленные результаты клинических исследований и использованная модель не учитывали инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ). Последние исследования и результаты клинических испытаний (большинство из них еще продолжаются) показывают, что у ВПЧ-положительных пациентов лучше прогнозируется локальнорегиональный контроль, общая выживаемость и выживаемость без прогрессии [14]. В связи с этим в настоящее время рассматриваются варианты уменьшения дозы. Однако Fakhry et al отмечают, что необходимо оценивать приемлемые пороговые значения, например, оценочная общая выживаемость или выживаемость без прогрессии должна быть выше 90 % [15]. До определения этих новых вариантов в зависимости от статуса ВПЧ, в большинстве случаев рутинное лечение основывается на общем подходе.

Заключение

Для повышения качества лечения местнораспространённого рака ОГШ необходимо небольшое увеличение предписанных значений дозы и сокращение общего времени лечения. Например, СД = 72 Гр, подведенная за 30 фракций (2,4 Гр за фракцию), приводит к ожидаемому значению *TCP* = 98,9 % (ДИ 97,0-99,5 %) при условии лечения в режиме пять дней в неделю. В то же время, СД = 73,5 Гр, подведенная за 35 фракций (2,1 Гр за фракцию) в режиме облучения 6 дней в неделю приводит к ожидаемому значению *TCP* = 99 % (ДИ 97,4–99,6 %). Схема лечения 6-дневного облучения протестирована в датском рандомизированном контролируемом исследовании DAHANCA 6&7 и является эффективной [16]. Выбор оптимального способа доставки дозы может включать SIB-VMAT, SEQ-VMAT или смешанную схему, когда при SIB-VMAT следует увеличение дозы. При планировании лечения для покрытия CTV следует использовать предписание не ниже V_{98} = 98 %.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 5. P. 95–100 Radiation physics, engineering and dosimetry

Estimation of Radiotherapy Efficiency of Head-and-Neck Cancer Based on Tumor Control Probability Model

E.S. Sukhikh[1,2], L.G. Sukhikh [2], Ya.N. Sutygina[1,2], P.V. Izhevsky[3], I.N. Sheino[3], O.M. Stakhova[2,4], M.I. Klinovitskaya[2]

[1]Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia
[2]National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia
[3] A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia
[4]Multidisciplinary Clinical Medical Ccenter “Medical city”, Tyumen, Russia

Contact person: Olga Mikhailovna Stakhova: o.m.stakhova@gmail.com.

ABSTRACT

Purpose: Evaluation of the expected effectiveness of radiation therapy based on models of the local tumor control probability (Tumor Control Probability – *TCP*) for the head-neck cancer.

Material and methods: The study used data from 11 patients with locally advanced head-neck cancer (larynx, oropharynx, and oral cavity). For each patient two dosimetric treatment plans have been prepared: SIB-VMAT (70 Gy per tumor, 50 Gy per lymph nodes, 25 fractions) and SEQ-VMAT (70 Gy per tumor, 50 Gy per lymph nodes, 35 fractions). The developed plans were analyzed using A. Niemierko's *TCP* model with parameters obtained by B. Maciejewski (TCD_{50} = 70.26 Gy with a 49-day total treatment time), taking into account the dose–volume histograms and the total treatment time.

Results: The developed plans ensured a high level of coverage (98–98 %) of the Clinical treatment volume (CTV) in all but one patient. The average *TCP* SIB-VMAT is 99.9 % due to the very short total treatment time. The average *TCP* for SEQ-VMAT is 61.0%. For one patient, both SIB-VMAT and SEQ-VMAT showed zero expected efficacy due to 95–95 % CTV coverage.

Conclusion: The use of *TCP* model allows analyzing personalized treatment plans for patients and developing adaptive treatment regimens with an increase in the total dose, dose per fraction, and a decrease in the total treatment time.

Key words: *locally advanced cancer head and neck, volumetric modulated arc therapy, simultaneous integrated dose escalation, tumor control probability, TCP model*

For citation: Sukhikh ES, Sukhikh LG, Sutygina YaN, Izhevsky PV, Sheino IN, Stakhova OM, Klinovitskaya MI. Estimation of Radiotherapy Efficiency of Head-and-Neck Cancer Based on Tumor Control Probability Model. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(5):95-100.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-95-100

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Каприн А.Д, Старинский В.В, Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. Заболеваемость и смертность. 2018. Available from: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
2. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones CU, et al. Final Results of Local-Regional Control and Late Toxicity of RTOG 9003: A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2014. V.89, No. 1. P. 13–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.027. PMID: 24613816.
3. Dragan T., Beauvois S, Moreau M, Paesmans M, Vandekerkhove C, Cordier L, et al. Clinical Outcome and Toxicity after Simultaneous Integrated Boost IMRT in Head and Neck Squamous Cell Cancer Patients // Oral Oncology. 2019. No. 98. P. 132–140. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.09.012. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.09.012. PMID: 31586895.
4. Maciejewski B, Withers HR, Taylor JMG, Hliniak A. Dose Fractionation and Regeneration in Radiotherapy for Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx: Tumor Dose-Response and Repopulation // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1989. V.16, No. 3. P. 831–843. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90503-8. PMID: 2921175.
5. Orlandi E, Palazzi M, Pignoli E, Fallai C, Giostra A, Olmi P. Radiobiological Basis and Clinical Results of the Simultaneous Integrated Boost (SIB) in Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) for Head and Neck Cancer: A Review // Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2010. V.73, No. 2. P. 111–125. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.03.003. PMID: 19409808.
6. Chao KSC, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of Failure in Patients Receiving Definitive and Postoperative IMRT for Head-and-Neck Cancer // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2003. V.55, No. 2. P. 312–321. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)03940-8. PMID: 12527043.
7. Spiotto MT, Weichselbaum RR Comparison of 3D Confromal Radiotherapy and Intensity Modulated Radiotherapy with or Without Simultaneous Integrated Boost During Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancers // PLoS ONE. 2014. V.9, No. 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0094456. PMID: 24714187.
8. Vlacich G, Stavas MJ, Pendyala P, Chen SC, Shyr Y, Cmelak AJ. A Comparative Analysis Between Sequential Boost and Integrated Boost Intensity-Modulated Radiation Therapy with Concurrent Chemotherapy for Locally-Advanced Head and Neck Cancer // Radiation Oncology. 2017. V.12, No. 1. DOI: 10.1186/s13014-016-0756-x. PMID: 28086954.
9. Vanasek J, Odrazka K, Dusek L, Jarkovsky J, Michalek R, Chrobok V, et al. Experience with Intensity-Modulated Radiotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer // Journal of BUON. 2013. V.18, No. 4. P. 970–976. PMID: 24344025.
10. Farrag A, Voordeckers M, Tournel K, De Coninck P, Storme G. Pattern of Failure after Helical Tomotherapy in Head and Neck Cancer // Strahlentherapie und Onkologie. 2010. V.186, No. 9. P. 511–516. DOI: 10.1007/s00066-010-2130-5. PMID: 20803182.
11. Barry MA, Hussein M, Schettino G. Evaluating the Propagation of Uncertainties in Biologically Based Treatment Planning Parameters // Front. Oncol. 2020. DOI: 10.3389/fonc.2020.01058. PMID: 32793468.
12. Niemierko A. Reporting and Analyzing Dose Distributions: A Concept of Equivalent Uniform Dose // Medical Physics. 1997. V.24, No. 1. P. 103–110. DOI: 10.1118/1.598063. PMID: 9029544.
13. Gay HA., Niemierko A A. Free Program for Calculating EUD-Based *NTCP* and *TCP* in External Beam Radiotherapy // Physica Medica. 2007. No. 3-4. P. 115–125. DOI: 10.1016/j.ejmp.2007.07.001. PMID: 17825595.
14. Bigelow EO, Seiwert TY, Fakhry C. Deintensification of Treatment for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Cancer: Current State and Future Directions // Oral Oncology. 2020. No. 105. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104652. PMID: 32247987.
15. Fakhry C, Zhang Q, Gillison ML, Nguyen-Tân PF, Rosenthal DI, Weber RS, et al. Validation of NRG Oncology/RTOG-0129 Risk Groups for HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Squamous Cell Cancer: Implications for Risk-Based Therapeutic Intensity Trials // Cancer. 2019. V.125, No. 12. P. 2027–2038. DOI: 10.1002/cncr.32025. PMID: 30913305.
16. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, et al. Five Compared with Six Fractions Per Week of Conventional Radiotherapy of Squamous-Cell Carcinoma of Head and Neck: DAHANCA 6&7 Randomised Controlled Trial // Lancet. 2003. V.362, No. 9388. P. 933–940. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14361-9. PMID: 14511925.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.12.2020. Принята к публикации: 20.01.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 23.12.2020. Accepted for publication: 20.01.2021.

И.А. Стриканова, Ю.В. Гуменецкая, С.О. Джабраилова, К.С. Макарова, Т.А. Киреева

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА IV СТАДИИ

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава РФ, Калужская обл., Обнинск.

Контактное лицо: Стриканова Ирина Александровна: Strik.88@mail.ru

РЕФЕРАТ

В 2018 году в Российской Федерации установлено более 500 тыс. новых случаев рака, из них около 8 тыс. случаев составили злокачественные опухоли пищевода, при этом более чем у 30 % пациентов выявлена IV стадия. Рак пищевода находится на 6-м месте из причин смерти, связанной с раком, во всем мире и по сей день остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения.

Наиболее трудный выбор стоит перед врачами-онкологами при выборе тактики лечения распространенных стадий заболевания. В таких ситуациях рекомендовано комбинированное лечение (операция, неодъювантная и адъювантная химиотерапия). Самостоятельная лучевая терапия или химиолучевая терапия (без хирургического вмешательства) проводится у пациентов с неоперабельной опухолью пищевода.

В данной работе представлен клинический случай успешного лечения пациента с метастатическим раком пищевода. Больному проведена химиолучевая терапия в 2017 г., и на момент контрольного обследования в ноябре 2019 г. установлена ремиссия заболевания. После проведенного лечения отмечено купирование болевого синдрома и дисфагии, восстановлен пассаж пищи по пищеводу. Пациент отмечает хорошее качество жизни, он физически активен и социально адаптирован.

Ключевые слова: *рак пищевода, лучевая терапия, химиолучевая терапия, паллиативное лечение, клиническое наблюдение*

Для цитирования: Стриканова И.А., Гуменецкая, Ю.В. Джабраилова С.О., Макарова К.С., Киреева Т.А. Клинический случай лечения рака пищевода IV стадии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.101–104.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-101-104

Введение

Как известно, рак пищевода (РП) является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований, занимая шестое место в структуре смертности в мире и, по настоящее время, проблема своевременной диагностики и лечения заболевания остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения [1–3].

Нередко уже при первичном обращении пациента диагностируют распространенные формы РП, которые, как правило, сопровождаются выраженными алиментарными нарушениями, приводящими к кахексии, наличием болевого синдрома. Так, удельный вес пациентов с опухолевым процессом IV стадии от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом в 2018 г. составил 30,9 % [1].

Выбор тактики лечения данной категории больных представляет большую проблему, так как запущенные формы заболевания на фоне низкого соматического статуса пациента ограничивают не только возможность хирургического лечения, но и применение других видов противоопухолевой терапии. Поэтому, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику большинства онкологических учреждений нашей страны современных методов противоопухолевого лечения, летальность больных РП в течение года с момента установления диагноза остается высокой: в 2018 г. составила 59,0 % [1].

По данным литературы, медиана выживаемости больных метастатическим раком пищевода не превышает 9–10 мес. В подобных случаях выбор лечебной тактики существенно ограничен, и фокус обычно смещен в сторону паллиативной терапии [4]. Приоритетной задачей лечения больных метастатическим РП является улучшение качества жизни посредством уменьшения выраженности симптомов, обусловленных распространением злокачественной опухоли. Одним из возможных вариантов помощи таким пациентам может быть противоопухолевое лекарственное лечение, но его применение возможно, в целом, при удовлетворительном состоянии пациента (по шкале ECOG 0–2 балла), при отсутствии значимой (III – IV степени) дисфагии, ведущей к кахексии.

Как известно, наиболее эффективными лекарственными противоопухолевыми препаратами при РП являются цисплатин, фторпиримидины, таксаны. При плоскоклеточных раках стандартным режимом химиотерапии (ХТ) является комбинация цисплатина с 5-фторурацилом или капецитабином. Вместе с тем, частота объективного ответа при использовании ХТ составляет около 35 %, а продолжительность жизни не превышает 6–8 мес. Отсутствие рандомизированных исследований не позволяет оценить эффективность не только различных схем ХТ при РП, но и возможный терапевтический выигрыш от её применения по сравнению только с симптоматическим лечением. До настоящего времени неизвестной остается оптимальная продолжительность химиотерапии первой линии при РП. В соответствии с известными рекомендациями, в зависимости от степени ответа опухоли на лечение, проводят от 4 до 6 курсов ХТ. Стандартной ХТ второй линии не существует [5]. В то же время, применение химиотерапии с паллиативной целью не имеет каких-либо преимуществ по сравнению с лучевой терапией, но может сопровождаться клинически значимой токсичностью [6].

Для устранения дисфагии в качестве эффективных современных средств предлагаются различные методы, включающие эндоскопические процедуры, лучевую терапию (дистанционную или контактную), а также стентирование пищевода [7].

Особую сложность представляет собой выбор метода лечения болевого синдрома при РП, который, как правило, является резистентным к традиционным анальгетическим средствам.

Все вышеизложенное свидетельствует о сложном выборе оптимальной тактики лечения для каждого пациента с метастатическим РП и определяется, как правило, распространенностью заболевания, соматическим состоянием больного и его предпочтением, а также возможностями и клиническим опытом онкологического учреждения.

Клинический случай

Пациент П., 62 лет, обратился в Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба (МРНЦ им. А.Ф. Цыба) в мае 2017 г. с жалобами: наличие образования в надключичной области слева; боль в области шеи с иррадиацией в левую лопаточную область (6 баллов по ВАШ боли); ограничение движения левой верхней конечности; затруднение и болезненность прохождения пищи

по пищеводу, вследствие чего вынужден принимать пищу только жидкой консистенции. С целью уменьшения боли на протяжении нескольких последних месяцев принимает ненаркотические анальгетики (до 2–3 раз в день), практически без эффекта.

При осмотре: пациент пониженного питания, в левой надключичной области визуализируется образование размерами до 50 × 60 мм, плотно эластической консистенции, тугоподвижное, болезненное при пальпации.

Из анамнеза заболевания: пациент в марте 2017 г. отметил появление боли в левой верхней конечности. Обратился к невропатологу по месту жительства, назначена консервативная терапия шейно-грудного остеохондроза позвоночника. Лечение проводилось на протяжении нескольких недель, – без эффекта. Позже пациент отметил уменьшение массы тела (на 9 кг за 3 мес), дискомфорт в левой руке, затем ограничение подвижности конечности, около месяца назад заметил округлое образование в левой надключичной области, затруднение прохождение пищи по пищеводу, в течение последних недель – боль при прохождении пищи по пищеводу. Принимает только жидкую пищу (дисфагия II степени).

Через 1,5 мес после первичного обращения к врачу по месту жительства выполнено МРТ-исследование (21.04.2017 г.): выявлено объемное образование пищевода протяженностью до 6,3 см; увеличение шейных лимфатических узлов; образование в надключичной области слева, максимальным размером до 5,4 см.

При гастродуоденоскопии (28.04.2017 г.) обнаружено циркулярное, изъязвленное образование с подрытыми краями, суживающее просвет пищевода. Выполнена биопсия образования.

Диагноз верифицирован, гистологическоезаключение: плоскоклеточный рак пищевода с изъязвлением. Выполнена биопсия лимфатического узла левой надключичной области – цитограмма плоскоклеточного рака.

Пациент самостоятельно обратился на консультацию в консультативно-поликлиническое отделение МРНЦ им. А.Ф. Цыба. С целью уточнения распространенности опухолевого процесса выполнена КТ органов грудной и брюшной полости (23.05.2017 г.): выявлено неравномерное циркулярное утолщение стенок верхней трети пищевода, толщиной до 10 мм, протяженностью приблизительно 9 см (рис. 1). Наружные контуры пищевода в зоне поражения несколько нечеткие. В надключичной области слева определяется образование 55×46 мм (рис. 2, 3). В правом легком определяются единичные образования размерами: в S3 – до 5 мм, в S9 – до 7 мм. В паренхиме печени определяются очаговые образования, неправильной формы, с неровными контурами, лучше визуализируемые в венозную фазу, размерами: в 8-ом сегменте – 8 мм, в 5-ом сегменте – до 7 мм, в 4 сегменте – 8,6 мм.

На основании данных обследования пациенту установлен клинический диагноз: Рак верхнегрудного отдела пищевода $cT_3N_2M_1$ (метастазы в легкие, печень), IV ст. Дисфагия II ст. Болевой синдром.

Учитывая возраст больного (62 года), наличие выраженного болевого синдрома, резистентного к применению ненаркотических аналгетиков, дисфагии, распространенности опухоли, мультидисциплинарным консилиумом (с участием онколога, радиотерапевта, химиотерапевта) принято решение о попытке проведения пациенту химиолучевой терапии.

С 05.2017 по 07.2017 гг. пациенту реализован курс конформной дистанционной лучевой терапии на область опухоли пищевода и лимфатических узлов, в режиме традиционного фракционирования до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 изоГр. Проведено 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме цисплатин 75 мг/м^2 в 1-й день цикла + 5-фторурацил 500 мг с 1-го по 5-й день цикла, каждые 21 день. На протяжении всего курса лечения пациент получал консервативную сопроводительную терапию для профилактики развития реакций и осложнений лучевой терапии и химиотерапии и нутритивную поддержку.

В процессе лечения на СОД 16 Гр пациент отметил уменьшение боли (4 балла по ВАШ), отказался от обезболивающих лекарственных средств. На СОД 22 Гр отмечены явления острого лучевого эзофагита 1 ст. (RTOG). Лучевые реакции были купированы традиционной консервативной терапией и не потребовали перерыва в лечении.

Сразу после завершения лечения отмечено купирование болевого синдрома (1–2 балла по ВАШ), улучшение пассажа пищи по пищеводу, увеличение массы тела на 1,5 кг.

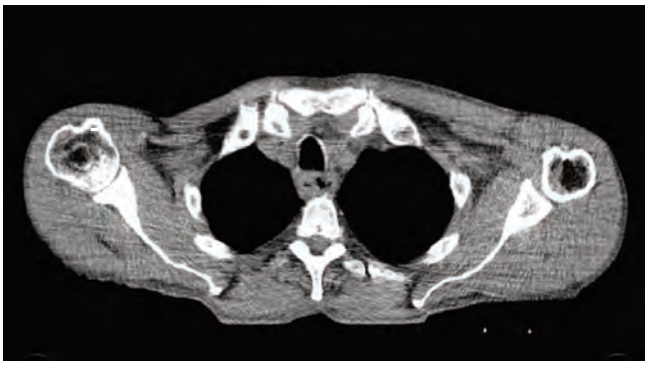


Рис.1. КТ (23.05.2017) Циркулярное утолщение стенок верхней трети пищевода
Fig.1. CT (23.05.2017) Circular thickening of the walls of the upper third of the esophagus

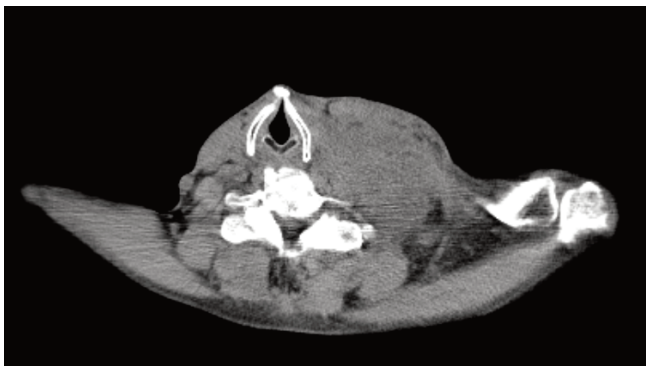


Рис.2. КТ (23.05.2017) Конгломерат лимфатических узлов
Fig.2. CT (23.05.2017) Conglomerate of lymph nodes

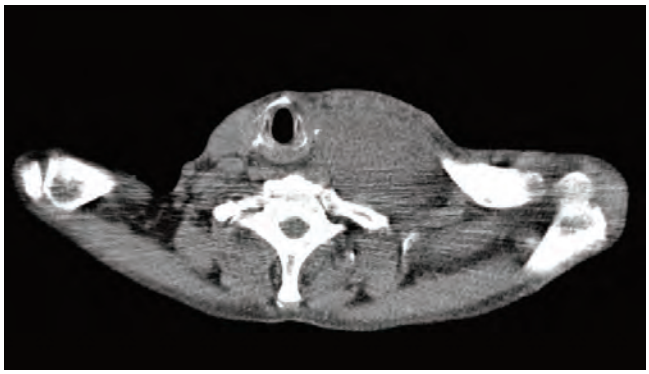


Рис.3. КТ (23.05.2017) Конгломерат лимфатических узлов
Fig.3. CT (23.05.2017) Conglomerate of lymph nodes

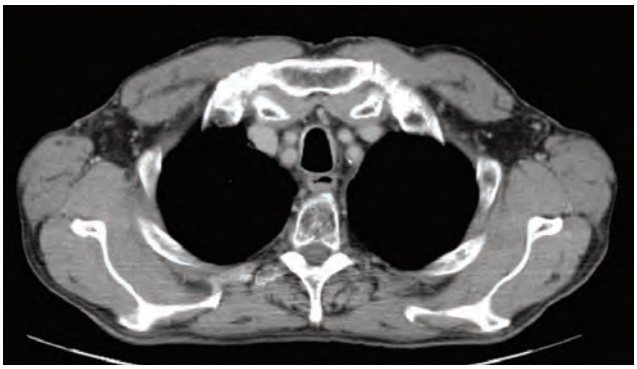


Рис.4. КТ (15.11.2019) Пищевод на уровне поражения
Fig.4. CT (15.11.2019) Esophagus at the lesion level

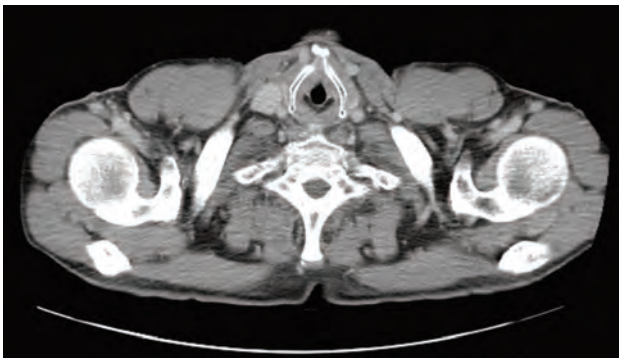


Рис.5. КТ (15.11.2019) Конгломерат лимфатических узлов
Fig.5. CT (15.11.2019) Conglomerate of lymph nodes

После проведения химиолучевого лечения пациент находится под динамическим наблюдением, регулярно выполняются контрольные обследования. Через 3 и 6 мес после ХЛТ наблюдали частичную регрессию опухоли пищевода; в последующем при проведении инструментальных обследований данных за наличие опухоли и метастазов не выявлено. Болевой синдром и дисфагия полностью купированы, движение в левой верхней конечности восстановлено. Пациент при осмотрах отмечает хорошее самочувствие, восстановление аппетита, увеличение массы тела.

При контрольном обследовании ноябре 2019 г.: жалоб не предъявляет; боли нет (0–1 бал по ВАШ боли), подвижность левой верхней конечности восстановлена, глотание не нарушено, дисфагии нет. Отмечает улучшение прохождения пищи по пищеводу, принимает как жидкую, так и твердую пищу, отмечает увеличение массы тела на протяжении последнего года. Пациент вернулся к трудовой деятельности, занимается физическим трудом (житель сельской местности), социально полностью адаптирован.

15.11.2019 г. выполнена КТ органов грудной и брюшной полости: при сравнении с предыдущими данными четкого изображения опухолевого поражения пищевода не получено. Стенки верхней трети пищевода имеют равномерную толщину до 4–5 мм (рис. 4). Наружные контуры пищевода в зоне поражения несколько нечеткие (как и ранее). В надключичной области слева сохраняется образование неправильной формы, с неровными, нечеткими контурами, неоднородной структуры, размерами 21×14 мм (ранее 55×46 мм) (рис. 5, рис. 6). В правом легком сохраняются единичные очаговые образования, прежними размерами: в S3 – до 5 мм, в S9 – до 7 мм (без динамики). В паренхиме печени сохраняются очаговые образования, неправильной формы, с неровными контурами, лучше визуализируемые в венозную фазу, прежними размерами: в 8-ом сегменте – 8 мм, в 5-ом сегменте – до 7 мм и до 5 мм, в 4В сегменте не дифференцируется (ранее 8,6 мм – контроль в динамике). Новых очаговых и диффузных участков патологической плотности в паренхиме печени не выявлено.

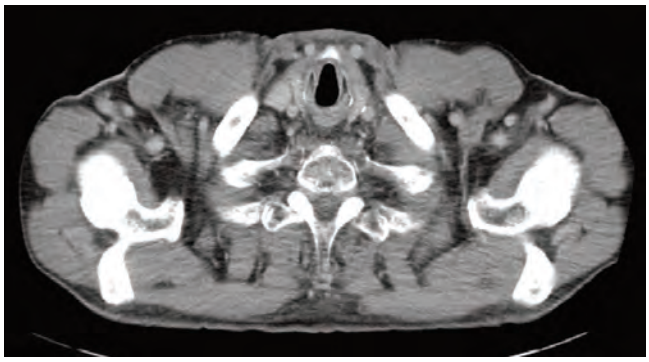


Рис.6. КТ (15.11.2019) Конгломерат лимфатических узлов
Fig.6. CT (15.11.2019) Conglomerate of lymph nodes

Показатели клинического и биохимического анализа крови в пределах референсных значений.

Пациент направлен на ПЭТ/КТ. ПЭТ/КТ ^{18}F=ФДГ. (26.11.2019 г.): Патологического утолщения стенки пищевода с гиперфиксацией РФП не выявлено. Уплотнение левой надключичной области с низким метаболизмом РФП, SUV_{max}=1,9, размерами 20×15 мм. Единичные очаги в правом легком – S3, S4, S6 до 6 мм с низким уровнем метаболизма РФП, SUV_{max}=0,86. Узловых образований с гиперфиксацией РФП в паренхиме печени не выявлено. Заключение: данных за прогрессирование, рецидив, отдаленное распространение основного заболевания не выявлено.

Таким образом, под нашим наблюдением находится пациент с IV стадией рака пищевода, которому с целью купирования дисфагии и боли была предпринята попытка химиолучевого лечения. В процессе лечения купирован болевой синдром, восстановлен пассаж пищи по пищеводу. На протяжении 2,5 лет после лечения самочувствие пациента хорошее, осложнений лечения не отмечено, качество жизни пациента позволяет вести социально активный образ жизни.

Заключение

Стертое клиническое течение злокачественных новообразований пищевода, а также несвоевременное обращение пациентов к онкологу приводит к высокой частоте выявления распространенных и метастатических опухолей, что не позволяет выполнить радикальное лечение. На момент постановки диагноза до 60 % больных РП имеют показания только для паллиативной терапии [8]. Оказание помощи таким пациентам сопряжено с необходимостью выбора оптимальной тактики лечения, борьбы с кахексией, дисфагией, болью и представляет весьма сложную проблему, в решении которой требуется участие команды высококвалифицированных специалистов: онкологов, радиологов, радиотерапевтов, химиотерапевтов и др.

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о необходимости и обоснованности индивидуального подхода к тактике лечения в каждом конкретном случае и успешной реализации химиолучевого лечения у больного метастатической формой РП, которое позволило достичь длительной ремиссии опухолевого процесса (на протяжении более чем двух лет наблюдения), существенно улучшить качество жизни пациента и достичь его полной социальной адаптации.

Clinical Case of Treatment of Stage IV Esophageal Cancer

I.A. Strikanova, Ju.V. Gumeneckaja, S.O. Dzhabrailova, K.S. Makarova, T.A. Kireeva

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Contact person: Irina Alecsandrovna Strikanova : Strik.88@mail.ru

ABSTRACT

In 2018 in Russian Federation more than 500 thousand new cases of cancer were found, including 8000 cases with malignant tumors of esophagus and more than 30 % of patients have the IV stage.

Esophageal cancer takes the 6-th place in death causes connected to cancer in the world and it is still one of the main global problems in medical care. Oncologists face the problem of the most difficult choice in treatment tactics for spread stages of disease. In this situation it is recommended to provide combined treatment (surgery, neoadjuvant and adjuvant chemotherapy).

Definitive radiotherapy or chemoradiotherapy (without surgery) is used for patients with unrespectable esophageal tumor.

In this article we present clinical case of successful treatment of a patient with metastatic esophageal cancer. The patient got chemoradiotherapy in 2017 and after control checkup in November 2019 remission was registered. After provided treatment stopping of pain syndrome and dysphagia, food passage through esophagus was restored. The patient notes good life quality, he is physically active and socially adapted.

Key words: *esophageal cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy, palliative treatment*

For citation: Strikanova IA, Gumeneckaja JuV, Dzhabrailova SO, Makarova KS, Kireeva TA. Clinical Case of Treatment of Stage IV Esophageal Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):101-104.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-101-104

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2019. С. 27-31.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J. Clin. 2018. V.68, No. 6. P.394–424.
3. Smyth E.C., Lagergren J., Fitzgerald R.C., et al. Oesophageal Cancer // Nature Reviews Disease Primers. 2017. No. 3. P. 17-48.
4. Alsop B.R., Sharm P. Esophageal Cancer // Gastroenterology Clinics of North America. 2016. V.45, No. 3. P. 399–412.
5. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018. Т.8. С. 260–272.
6. Jennifer E. Tham, Benjamin Tharian, Patrick B. Allen, et al. Oesophageal Stents for Potentially Curable Oesophageal Cancer–A Bridge to Surgery? // Ulster Medical Journal. 2019. V.88, No. 1. P. 10–14.
7. Hulshof M.C.C.M., van Laarhoven H.W.M. Chemoradiotherapy in Tumours of the Oesophagus and Gastro-Oesophageal Junction // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2016. No. 30. P. 551-563.
8. Greally M., Ilson D.H. Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer: who, when, and what? // Cancer. 2018. No. 124. P. 4276–4278.

REFERENCES

1. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. State of Cancer Care in Russia in 2018. Moscow, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute Publ., 2019. P. 27-31 (In Russian).
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin. 2018;68;6:394–424.
3. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, et al. Oesophageal Cancer. Nature Reviews Disease Primers. 2017;3:17-48.
4. Alsop BR, Sharm P. Esophageal Cancer // Gastroenterology Clinics of North America. 2016;45;3:399–412.
5. Tryakin AA, Besova NS, Volkov NM, et al. Practical Recommendations for Drug Treatment of Esophageal Cancer and Esophageal-Gastric Junction. Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO. 2018;8:260–272 (In Russian).
6. Tham JE, Tharian B, Allen PB, et al. Oesophageal Stents for Potentially Curable Oesophageal Cancer–A Bridge to Surgery? Ulster Medical Journal. 2019;88;1:10–14.
7. Hulshof MCCM, van Laarhoven HWM. Chemoradiotherapy in Tumours of the Oesophagus and Gastro-Oesophageal Junction. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2016;30:551-563.
8. Greally M, Ilson DH. Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer: who, when, and what? Cancer. 2018;124:4276–4278.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.12.2020. Принята к публикации: 20.01.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 23.12.2020. Accepted for publication: 20.01.2021.

Е.М. Мелихова, И.Л. Абалкина

АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ КОММУНИКАЦИИ РАДИАЦИОННОГО РИСКА В КОНТЕКСТЕ РАЗВИТИЯ ОБЩЕСТВЕННОГО ДИАЛОГА

[1]Институт проблем безопасного развития атомной энергетики РАН, Москва

Контактное лицо: Мелихова Елена Михайловна: e_mel@ibrae.ac.ru

РЕФЕРАТ

Сохраняющийся разрыв между научным знанием о действии радиации и общественным восприятием радиационного риска остается источником потенциальных проблем не только в связи с вероятными радиационными авариями, но и при реализации новых долгосрочных решений, таких как размещение пунктов захоронения радиоактивных отходов, замыкание ядерного-топливного цикла и др. Авторы анализируют, почему за 35 лет после аварии на Чернобыльской АЭС специалистам атомной отрасли и радиологическому сообществу не удалось принципиально изменить ситуацию, и размышляют, что можно сделать в дальнейшем. Малую эффективность традиционного объяснения риска доступным языком авторы связывают, с одной стороны, с известной ограниченностью научно-технического рационализма в вопросах здоровья людей, и, с другой стороны, с внутренней противоречивостью современных подходов к регулированию радиационных рисков в диапазоне принципиальной научной неопределенности. Двигаться вперед предлагается также по двум направлениям. Первое – это вовлечение в диалог с общественностью гуманитариев, изучающих закономерности общественного восприятия рисков для здоровья (эксперты по коммуникации риска). Второе – признание радиологическим сообществом своей профессиональной ответственности за негативные социальные эффекты, возникающие в связи с недостаточной социальной адаптацией предлагаемых властям рекомендаций по управлению риском, и последующий переход к ценностно-ориентированной стратегии коммуникации риска.

Ключевые слова: *атомная энергетика, диалог с общественностью, радиационный риск, радиационная авария, нравственные ценности, профессиональная этика*

Для цитирования: Мелихова Е.М., Абалкина И.Л. Анализ проблем коммуникации радиационного риска в контексте развития общественного диалога // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.105–112.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-105-112

Введение

В последние годы в России тема радиационной опасности и радиационного загрязнения окружающей среды практически исчезла из общенациональной повестки дня. В 2018–2019гг. к числу вызывающих беспокойство/недовольство экологически вредными факторами радиацию[1] отнес только каждый сотый россиянин [1, 2]. Страх россиян перед новым Чернобылем снизился до исторического минимума. Если в 2001 г. повторение подобной катастрофы считали вполне / довольно вероятным почти 70 % респондентов, то в июне 2019 г. такое мнение выразили только 30 % опрошенных [3]. Страхи людей, выросших в СССР, постепенно уходят в прошлое. Новые поколения вырастают на гламуризации аварии – играх по мотивам Чернобыля, сериалах, мемах и прочем [4]. Показанный этим летом американо-британский мини-сериал «Чернобыль», безусловно, подогрел интерес молодежи к истории аварии, но никак не отразился на восприятии радиационных рисков.

В то же время вне зависимости от возраста большинство россиян относятся с опаской к идее строительства АЭС вблизи своего населенного пункта [5]. Одна из очевидных причин – глубоко укоренившееся представление об особой тяжести последствий радиационных аварий. По данным общероссийских опросов разрыв между представлениями общественности о числе погибших от радиационного воздействия после Чернобыля и Фукусимы[2] и фактическими данными достигает 3 – 4 математических порядков [5].

Преувеличенные страхи населения перед радиацией от атомных станций – общая черта всех ядерных стран [5]. Причины этого явления анализируют многие авторы [6 – 10]. В настоящей статье мы размышляем о том, почему в течение 35 лет после аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) специалистам атомной отрасли не удается развеять эти страхи. Такая постановка вопроса является результатом четвертьвекового опыта участия авторов в разномасштабных информационных проектах, проводившихся ИБРАЭ РАН под эгидой МЧС России, Минатома, а также по заказу органов управления и предприятий Росатома, федеральных и региональных органов исполнительной власти.

Актуальность поднимаемой нами темы сегодня не вполне очевидна: ситуация стабильна, отрасль занимается замещением выбывающих мощностей и решением проблем ядерного наследия, а другие поводы для общественного беспокойства, казалось бы, отсутствуют. Однако такие поводы могут появиться неожиданно, и не только в связи с потенциально возможными авариями. Проблемы могут возникнуть при размещении новых мощностей, в частности пунктов захоронения радиоактивных отходов (РАО), как это было в Сосновом Бору в 2012–2015 гг. [11]. Громкие скандалы нередко провоцируют европейские эко-алармисты. Например, в 2019 г. Гринпис обвинил немецкую компанию Urenco в аморальности в связи с заключением контракта на переработку урановых «хвостов» в России (Новоуральск), а Российский социально-экологический союз развернул мощную информационную кампанию против ввоза из-за рубежа обедненного гексофторида урана, который СМИ стали ошибочно называть ядерными отходами.

Будущий переход атомной отрасли к замкнутому ядерному топливному циклу (ЯТЦ) также может вызвать всплеск общественной обеспокоенности. Вопрос о том, какие знания и ценностные установки будут влиять на восприятие этих инноваций новым поколением, целесообразно задавать уже сейчас.

1. Институциональные основы общественного диалога

Устойчивое развитие атомной энергетики (АЭ) напрямую зависит от уровня ее общественной приемлемости. Среди многих сторон, в той или иной мере вовлеченных в принятие решений по вопросам развития АЭ в

[1] Ответы включали: радиационный фон, уран, радиоактивные отходы, добыча урана, близко АЭС, ядерное производство. «ФОМнибус» 2 декабря 2018 г. 53 субъекта РФ, 104 населенных пункта, 1500 респондентов.

[2] Среди людей, получивших высокие дозы облучения после аварии на ЧАЭС, за 30 лет после аварии умерли не более 100 человек. После аварии на АЭС Фукусима погибших от радиационного воздействия не было [12, 13].

России, Госкорпорация «Росатом» выступает основным интересантом и движущей силой налаживания диалога с обществом.

Последовавший после Чернобыльской аварии период общественного отторжения потребовал от отрасли беспрецедентных усилий не только в части повышения уровня технической безопасности, но и в части взаимодействия с общественностью [12, 13]. После реорганизации отрасли в 2006–2007 гг. в Госкорпорации «Росатом» впервые была сформирована организационная структура такого взаимодействия[3] и создана современная коммуникационная платформа[4]. Результатом этих и других усилий стало улучшение имиджа отрасли, но радиационные страхи, к сожалению, никуда не делись.

Отчасти это можно объяснить чрезвычайной сложностью задачи: чернобыльские мифы давно стали неотъемлемой частью массовой культуры; объем и качество школьных и вузовских программ в данной области знания таковы, что старые страхи легко вписываются в сознание новых поколений. Государство, с одной стороны, поддерживает развитие атомной отрасли (в том числе на уровне публичных заявлений Президента РФ) и вкладывает немалые средства в разработку новых технологий и решение проблем ядерного наследия. С другой стороны, подход государства к правовому регулированию и нормированию в области радиационной безопасности населения остается внутренне противоречивым. Современная законодательная база по-прежнему включает в себя чернобыльское законодательство 1991 г., принятое под влиянием популистских настроений и использующее упрощенные критерии [14]. Не будет преувеличением сказать, что в восприятии радиации законодатели, если только сами не являются профессионалами в этой области, и сегодня могут воспроизводить те же страхи, что и простые обыватели.

Таким образом, в России в диалоге о потенциальной опасности АЭС с противоположных точек зрения выступают две стороны: это атомная отрасль, привлекающая для этих целей узкий круг профессионалов в области радиационной эпидемиологии и радиационной безопасности, и остальное общество. Содержание диалога практически не меняется: профессионалы пытаются объяснить обществу доступным для него языком, что бояться радиации не надо, и приводят подтверждающие этот тезис оценки риска, а для убедительности сравнивают их с рисками от других промышленных технологий. Оппоненты активно эксплуатируют общественные мифы и страхи в качестве обоснования опасности АЭ.

Мы считаем, что длительное отсутствие положительных сдвигов в массовом общественном восприятии радиационного риска говорит о необходимости изменения подхода. Специфика данной темы требует от отрасли более широкого взгляда, выходящего за рамки технократического подхода. Здесь нам видятся два направления.

Одно направление – это вовлечение в диалог представителей гуманитарных дисциплин, изучающих закономерности общественного восприятия рисков для здоровья. Этот путь обозначен в рекомендациях МАГАТЭ [15, 16], но в России это остается уделом ученых-энтузиастов [17, 18].

Второе направление – ведение диалога путем обсуждения этических подходов в развитии системы радиационной защиты. Эту линию можно проследить в научных проектах Агентства по ядерной энергии при Организации экономического сотрудничества и развития (OECD- NEA) и Европейской комиссии [19]. Российские специалисты пока не проявляют интереса к этой теме.

«Этическое направление» мы рассмотрим подробнее дальше, а сначала продемонстрируем на примерах принципиальную ограниченность традиционного естественно-научного подхода к объяснению рисков доступным для общественности языком.

2. Проблемы объяснения риска доступным для общественности языком

2.1 Нумерология

Каждая из сторон диалога оперирует числами, но поразному воспринимает и интерпретирует их. Люди, не имеющие профессиональных знаний в области радиационной защиты, считают любое повышение параметров радиационной обстановки значительным и воспринимают его как индикатор опасности. Для профессионалов ситуация может быть безопасной, даже если превышение достигает нескольких математических порядков. Приведем примеры.

2.1.1. Сравнение параметров радиационной обстановки с нормативами

Начнем с ситуаций, когда специалисты фиксируют изменение параметров радиационной обстановки, но нормативы выполняются.

О возможности неадекватной общественной реакции на такие события профессор А.К. Гуськова пишет так: подчас «… сообщения о 2 – 5-кратном превышении природного фона воспринимаются населением трагически» [20]. Когда фоновый уровень превышен в сотни раз, общественная реакция может быть весьма острой. Например, в начале октября 2017 г. Росгидромет подтвердил на своем официальном сайте обнаружение в конце сентября 2017 г. повышенных уровней суммарной бета-активности рутения-106 в пробах аэрозолей и выпадений на Южном Урале. В разделе «Об аварийном, экстремально высоком и высоком загрязнении окружающей среды на территории России» было сказано, что содержание рутения-106 в пробах с постов Аргаяш и Новогорный превысило фон предыдущего месяца в 986 и 440 раз соответственно [21]. По классификации Росгидромета это – «экстремально высокое загрязнение». Ссылаясь на эти данные, центральные и региональные СМИ в течение нескольких месяцев обсуждали тему опасных выбросов радиации и их возможную связь с ПО «Маяк».

При этом установленная НРБ-99/2009 допустимая объемная концентрация этого радиоизотопа в воздухе не только не была превышена, но оказалась на 4 порядка ниже норматива. Специалисты ИБРАЭ РАН публично разъяснили на сайте ведущего государственного информационного агентства России, что в данном случае превышение фона не имеет отношения к безопасности населения [22]. Однако неспециалисту очень трудно поверить, что почти тысячекратное превышение фонового уровня может не представлять опасности, особенно если контролирующий орган называет это «экстремально высоким загрязнением».

Контролирующие органы ориентируются на измеряемые показатели и для их интерпретации пользуются простыми сравнениями. Это значимое отличие от подходов и выводов научных экспертных организаций, которые исходят из расчетных оценок доз облучения. Информация контролирующих органов гораздо понятнее для населения и вызывает больше доверия, особенно учитывая их статус. Дозы и особенно риски воспринимаются как нечто абстрактное и неконтролируемое.

[3] Департамент коммуникации, Управление по работе с регионами, Общественный совет, центры общественной информации в организациях и в регионах (ИЦАЭ) и др.

[4] Разнообразные Интернет-платформы, регулярные форумы-диалоги, поддержка различных социальных и общественных проектов в регионах присутствия

В ситуации, когда нормативы превышены, найти понимание еще сложнее. Например, превышение допустимых уровней содержания радионуклидов в продуктах питания означает, что они не могут реализовываться в торговой сети. Люди привыкли считать продукты опасными, если те не соответствуют нормативным требованиям. Соответственно, они не верят утверждениям, противоречащим этой «истине», и обычно не хотят/не могут разобраться в приводимых профессионалами объяснениях, даже если специалисты говорят на «простом» языке. Например, в брошюре, изданной накануне 20-летия аварии на ЧАЭС [23], один из авторов статьи попытался объяснить ситуацию на примере съеденной кем-то черники со сверхнормативным уровнем загрязнения. Логика объяснения опиралась на общее поступление радиоактивности от различных продуктов: излишне полученные 160 Бк от 1 кг черники с двукратным превышением норматива по цезию (норматив – 160 Бк/кг) могли быть скомпенсированы 180 Бк, “сэкономленными” при потреблении 2 л молока (норматив 100 Бк/л, среднее содержание в молоке в магазинах Брянской области – 10 Бк/л). Вскоре на одном из центральных телеканалов вышел репортаж, где корреспондент, зачитав из брошюры цитату про молоко и чернику, назвал подход авторов аморальным.

Более свежий пример. Япония, 23 марта 2011 года. Власти Токио (240 км от аварийной АЭС Фукусима-1) объявили по радио, что на одной из водоочистительных станций города концентрация радиойода в питьевой воде в два раза превысила норматив для питания грудных детей. Рекомендация не давать младенцам пить водопроводную воду вызвала острую реакцию со стороны жителей – в течение нескольких часов с прилавков магазинов исчезла вся бутилированная вода [24]. Логика горожан понятна – не только младенцам, но и всем остальным лучше избегать попадания дополнительной «радиации» в организм.

Часто приводимые экспертами аргументы о географической вариативности природного фона и существующих в ряде мест существенно более высоких дозах в данном случае не работают. Люди, как правило, не видят смысла в том, чтобы сравнивать значения природного фона, например, у себя в регионе и там, где их нет (на Алтае, в Индии и др.). Вместо этого они сопоставляют типичные измеряемые значения в конкретном месте и отклонения от него (или норматив и превышение над ним). Аналогично и с дозами – они сопоставляются вне зависимости от вклада других источников. Соответственно, если дозовый предел от техногенных источников установлен на уровне 1 мЗв/год, то в глазах общественности 2 мЗв (за год, однократно или как-то еще) – это уже много. В этой логике дозы на уровне 5 – 10 мЗв будут считаться обывателем очень большими. Неудивительно, что учёные, называя дозы в диапазоне до 100 мЗв «малыми», встречают непонимание и недоверие, а их аргументы отторгаются.

2.1.2 Вероятностные оценки

В отличие от профессионалов обычные люди испытывают трудности в понимании вероятностей. В обыденной жизни мы стремимся объяснить происходящие события и найти их причину, а статистика и теория вероятностей исходят из концепции случайных событий. Оценка вероятности событий – это не альтернативное объяснение, это – смена мировоззренческой парадигмы [25].

Когда речь идет об обнаружении отклонений тех или иных параметров радиационной обстановки, люди ожидают получить от экспертов четкий ответ – опасно это или нет (заболею я из-за этого или нет). Эксперты, оставаясь в рамках линейной беспороговой (ЛБП) гипотезы, не могут однозначно утверждать: «да, это безопасно» даже если дополнительные дозы сопоставимы с природным фоном или еще ниже. Вместо этого эксперты говорят о малости риска. Например, так: пожизненные риски радиационно-индуцированных раковых заболеваний малы, намного меньше, чем пожизненный риск спонтанного рака [26]. Или так: при дозах ниже 100 мЗв наука не может выявить увеличения риска заболевания раком [27].

2.1.3 Сравнение уровней защиты

В повседневной жизни вопросы радиационной защиты и радиационной безопасности людей не интересуют. Даже сотрудники АЭС, если только они не специалисты по радиационной безопасности, не склонны тратить свой досуг на самостоятельное изучение этого вопроса. Когда люди вдруг узнают о повышенных уровнях облучения, тема сразу становится актуальной. Но возникает другая проблема – в ситуации стресса, связанного с остро воспринимаемой угрозой здоровью, непрофессионалу практически невозможно разобраться в том, опасна ситуация или нет. Попытки сориентироваться с помощью нормативов обречены на провал. Например, после Фукусимы многие японцы не понимали, почему им можно получать более высокие дозы облучения по сравнению с доаварийным безопасным пределом дозы. Естественно, они решили, что власти их плохо защищали [28].

Оценить достаточность радиационной защиты населения в других, более спокойных обстоятельствах для общественности также весьма проблематично. Доза выше 1 мЗв/год – это чернобыльский критерий, который переводит жителей обширных территорий в категорию «пострадавших от катастрофы». Дозовый предел 1 мЗв/год – это критерий безопасности, указывающий, что ситуация нормальна. В Приложении 5 (справочном) к НРБ-99/2009 фигурирует уровень 0,3 мЗв/год – это критерий вмешательства при обнаружении локальных радиоактивных загрязнений: при его превышении ставится вопрос о реабилитации загрязненных территорий [29]. При обращении с РАО для населения действует критерий 0,1 мЗв/год, после захоронения РАО критерий для населения снижается еще на порядок до 0,01 мЗв/год [30]. Неспециалисту сложно разобраться в логике установления нормативов для различных видов деятельности, интуитивно он ориентируется на наименьшее значение.

Если, пойдя навстречу общественности, власти устанавливают чрезмерно жесткие нормы радиационной зашиты, последующие попытки «отыграть назад» обычно негативно воспринимаются обществом. Об этом говорит, например, опыт «Чернобыльского» законодательства, изменить которое в части критериев зонирования не удается из-за поднимающихся волн общественного протеста.

Роль социального фактора в каждом случае может быть различна. Например, на «чернобыльских территориях» протесты во многом обусловлены нежеланием людей потерять назначенные по закону льготы и компенсации. Когда жесткость нормативов не привязана к экономическим интересам, общественность выступает против «смягчения нормативов» из-за убежденности, что радиация может быть опасной в любых дозах, поэтому, чем ее меньше, тем лучше.

2.2 Иррациональные страхи или рациональные предпочтения?

Профессионалы называют особое общественное восприятие радиационной опасности неадекватным, иррациональным, гипертрофированным. Некоторые используют термин «радиотревожность», большинство ссылаются на «радиофобию», хотя еще в 1990-х отечественные и зарубежные психологи указывали, что это

слово звучало мучительным оскорблением для людей, получивших статус пострадавших от аварии на ЧАЭС. Приведем небольшую цитату, ярко раскрывающую «социальную» рациональность жителей слабозагрязненных территорий, которая обычно ускользает от внимания технических специалистов: «Этот термин «радиофобия» … превратил их требования, касающиеся физического здоровья, достаточного медицинского обслуживания, питания, элементарных жилищных условий, материальной компенсации, в безосновательные претензии» [31].

Интересы людей вполне рациональны. Так, при прочих равных обычный человек предпочтет купить продукты питания, привезенные из «чистых», а не радиационно-загрязненных районов. В ряде случае он даже готов доплатить за более «экологичную» еду. Но иногда экономические интересы перевешивают страх перед радиацией.

Например, в конце 1990-х гг. жители Юго-Запада Брянской области (наиболее радиоактивно загрязненные районы на территории России) очень болезненно воспринимали возможное сокращение чернобыльских льгот. Руководители местных администраций говорили так: «крайне низкий уровень жизни людей доводит ситуацию до абсурда. Вместо того, чтобы заботиться о снижении дозы, многие, пытаясь выжить, готовы добровольно ее повышать» [32]. Еще яснее выразилась одна из жительниц, отвечая на вопрос одного из авторов статьи о причинах ее недовольства: «Зачем вы рассказываете, что у нас радиации мало? Мы готовы эту радиацию ложкой есть, если за это будут платить». Доминирование экономических интересов было показано также в ходе социологических опросов осенью 2003 г. Отвечая на вопрос «Что вас более всего беспокоит сегодня?», жители выбирали вариант «низкий уровень жизни» в три раза чаще, чем «радиоактивное загрязнение» [33].

Есть еще один барьер, мешающий неспециалистам поверить профессионалам. Один из законов коммуникации по вопросам риска для здоровья гласит, что сочувствие и сопереживание со стороны экспертов обеспокоенные люди ставят гораздо выше, чем сообщаемые им факты о риске [34]. Но профессионалам с их научно-техническим мировоззрением крайне трудно признать, что страх людей перед радиацией – нормальная человеческая реакция. Вместо этого они пытаются объяснить обеспокоенным людям логически, что бояться нечего (то есть бояться глупо), обвиняют оппонентов в радиофобии. Эти попытки, как мы видим, контрпродуктивны. Возможно, новым поколениям технических экспертов будет легче признать, что рациональность – это не только абстрактно-логический, но и социокультурный феномен, и следовать рекомендациям экспертов по коммуникации рисков для здоровья.

3. Ведение диалога путем обсуждения этических подходов в системе радиационной защиты

В 2018 г. МКРЗ выпустила Публикацию № 138 под названием «Этические основания системы радиационной защиты» [35]. В ней Комиссия пояснила, что уже давно пришла к пониманию того, что радиационная защита (РЗ) связана не только с наукой, но и с человеческими ценностями, однако в официальных документах эти аспекты поднимались крайне редко. Посвятив анализу нравственного фундамента отдельную публикацию, МКРЗ не рассматривала моральные дилеммы, связанные с практикой применения принципов РЗ, только отметила, что этика сама по себе, так же как наука, не может дать на них определенного ответа, но может помочь диалогу между профессионалами и общественностью.

Действительно, большинство проблем коммуникации риска в диапазоне малых доз имеют этическую подоплеку. В первую очередь это относится к выбору границы социально приемлемого риска в области научной неопределенности, в которой невозможно доказать или опровергнуть гипотезу о вредном влиянии радиации на человека. Приведем примеры из опыта Чернобыля и Фукусимы, иллюстрирующие моральный дискурс.

3.1 Выбор референсных уровней на этапе нормализации жизни после аварии

СССР, авария на Чернобыльской АЭС. В 1988 г. советское правительство установило критерий безопасного проживания населения в зоне жесткого радиационного контроля. В соответствии с предложенной РНКРЗ концепцией, связанная с аварией доза облучения за жизнь не должна была превышать 350 мЗв [36]. Чисто гипотетические риски развития неблагоприятных последствий, оцениваемые на основании линейной беспороговой гипотезы (ЛБП), признавались социально приемлемыми. Но к 1989 году в ходе реформирования политической системы позиция властей изменилась.

Стержневой идеей объявленной М.С. Горбачевым перестройки стала демократизация государственного управления. К выбору границы приемлемого риска было привлечено широкое научное сообщество и международные эксперты. Авторитетные зарубежные специалисты назвали критерий 350 мЗв чрезмерно затратным и предлагали установить более высокие уровни. Однако отечественные ученые – специалисты в смежных научных дисциплинах (ядерная физика, медицина, биология, экология и др.) – сочли недопустимой «дозовую» дискриминацию жителей зоны жесткого контроля и предлагали обеспечить им такой же уровень радиационной безопасности, как на «чистых» территориях. Новая концепция была официально представлена правительству специальной комиссией, созданной в Академии наук СССР. В 1989 г. в условиях нарастающей внутриполитической напряженности советское правительство сделало выбор в пользу более социально-ориентированной концепции [36].

Япония, авария на АЭС Фукусима. В 2018 г. с трибуны Генеральной Ассамблеи ООН специальный докладчик ООН (по правам человека в сфере экологического регулирования и обращения с отходами) от лица международной гуманитарной общественности обвинил правительство Японии [37] в том, что оно (следуя рекомендациям МКРЗ), разрешило детям и беременным женщинам вернуться из мест эвакуации туда, где им «угрожают» более высокие дозы облучения, чем на «чистых» территориях [38].

Эти примеры показывают, что общественность (в том числе научная, медицинская, гуманитарная) считает «дозовую» дискриминацию неприемлемой, а экономический рационализм антигуманным, поскольку здоровье – высшая ценность. Поэтому в ситуации морального выбора демократические власти встают на сторону общественности.

Общественный выбор, вероятно, может быть иным, если профессионалы подойдут к коммуникации риска с этических позиций. Например, прежде чем предлагать более высокие референсные уровни облучения для жителей в зоне аварии и обсуждать социально-экономическую целесообразность принципа оптимизации, следует сказать обеспокоенным властям и людям, что их опасения естественны и понятны с чисто человеческих позиций. Нужно объяснить, что вред от малых доз радиации не доказан, а ЛБП гипотеза просто отражает этический принцип предосторожности. Нужно объяснить, что принцип оптимизации не ущемляет права жителей загрязненных территорий на радиационную безопасность, которую общественность воспринимает как «состояние защищенности настоящего и будущего поколений людей от вред-

ного воздействия ионизирующего излучения» [39]. При этом придется признать, что последовательное ужесточение нормативных требований к атомной отрасли уже давно не имеет отношения к здоровью персонала и населения и лишь выражает общественный запрос.

3.2 Вопросы интерпретации научной неопределенности в области малых доз

За общественной реакцией населения обычно лежит убежденность, что радиация может быть опасной в любой дозе, поэтому, чем ее меньше, тем лучше. Профессионалы не могут этого отрицать. Но и утверждать обратное тоже не могут, поскольку в основе радиационного регулирования сегодня лежит ЛБП гипотеза. Они рекомендуют властям не принимать дополнительных мер по снижению рисков, если эти риски ниже допустимого уровня. Но власти предпочитают не просто снизить данный вид риска, но полностью застраховаться от него.

Например, после Фукусимы публичное заявление японского радиологического сообщества, что «при дозах ниже 100 мЗв выявить дополнительный радиогенный риск невозможно», власти стали трактовать более определенно: рак не возникает (и даже еще более конкретно – вреда для здоровья нет) при дозах ниже 100 мЗв [40, 41]. Однако японские медики, ссылаясь на ЛБП гипотезу, публично обвинили правительство в стремлении занизить реальные риски и ввести людей в заблуждение [40, 41]. Не удивительно, что среди жителей (и эвакуированных, и вернувшихся) произошла поляризация мнений относительно радиационного риска [42].

Лицам, принимающим решения, нужен четкий ответ, нанесла радиация вред здоровью населения или нет. Заявления профессионалов о существовании научной неопределенности в диапазоне малых доз заставляет их организовывать уточняющие медицинские исследования. Например, через полтора месяца после аварии на американской АЭС Три-Майл-Айленд губернатор штата Пенсильвания принял решение о медицинском обследовании жителей 5-мильной зоны, где радиационные риски были заведомо ниже допустимого уровня [43]. Через пять лет после аварии на ЧАЭС советские власти решили создать Национальный радиационно-эпидемиологический регистр для пожизненного учета изменений состояния здоровья населения на территориях с остаточным радиационным загрязнением, включая те районы, где дополнительные риски были ниже допустимого уровня [44]. Через несколько месяцев после Фукусимы японское правительство инициировало массовую программу скрининга щитовидной железы среди детей и подростков префектуры Фукусима. Принимая это решение, власти руководствовались данными о многократном росте заболеваемости раком щитовидной железы у детского населения Украины и Белоруссии после аварии на ЧАЭС [40], хотя специалисты считали возникновение радиационно-обусловленных заболеваний у японских детей маловероятным.

Поскольку стохастические эффекты облучения имеют длительный латентный период, медицинские и скрининговые программы растягиваются на десятки лет. Получаемые промежуточные результаты специалисты разных научных школ интерпретируют диаметрально противоположным образом [40, 41, 43, 45, 46]. Властям, осознавшим бесперспективность «уточняющих» исследований, чрезвычайно трудно объявить о прекращении финансирования программы скрининга [40]. В общественном сознании вопрос о тяжести отдаленных медицинских последствий остается открытым [43, 47].

В поиске выхода из данной ситуации представляется уместным вспомнить о таком понятии, как профессиональная этика. При тяжелых авариях на АЭС жизнь и благополучие сотен тысяч людей зависят от выбранных властями мер вмешательства. Решения властей во многом определяются тем, как профессионалы формулируют и интерпретируют свои рекомендации. Это обстоятельство заставляет задуматься о расширении проблемного поля профессиональной этики.

Сегодня профессионалы признают, что при выборе критериев безопасного проживания после радиационной аварии «облучаемое население и органы власти желают снизить облучение до «нормального» уровня» [48, par. 288]. Следует пойти дальше и признать свою ответственность за результаты общественного выбора. Из-за особого общественного восприятия радиационной опасности теоретически безукоризненный рациональный подход, заложенный в принцип оптимизации решений по снижению риска в диапазоне научной неопределенности, в реальной жизни не работает. Профессионалам следует задуматься о социальной адаптации предлагаемого властям подхода, учитывающей особое восприятие и моральные ценности современного общества.

3.3. Новое направление коммуникации риска – обоснование долговременной безопасности

Атомные технологии многообразны и спектр их применения расширяется. Хотя вопросы безопасности АЭС по-прежнему находятся в поле зрения общественности, наибольший отклик, как правило, негативный, сегодня вызывают планы освоения новых площадок и сооружения мощностей, таких как пункты захоронения РАО. Даже когда речь идет о проектах, связанных с ликвидацией выведенных из эксплуатации объектов и реабилитацией площадок, вопрос “что будет с ядерными отходами?” для жителей является одним из главных.

Для местного населения хранилище РАО – опасный объект, каким бы малым не было его воздействие. Кроме традиционных опасений по поводу постоянного действия радиации на здоровье, для жителей важно еще и то, что опасный объект останется в данном месте навсегда. Иногда выбор населения прямо противоречит логике радиационной защиты. Так произошло, например, в пос. Водный (республика Коми), где раньше было производство радия. На слушаниях в 2013 г. жители выступили резко против проекта очистки заводских территорий, используемых ныне под дачные строения, огороды и скотный двор. Их не устраивало, что для образуемых отходов должно быть построено новое хранилище [49]. В итоге была выполнена только часть проекта, касающаяся сооружения барьеров безопасности в старом хранилище РАО рядом с рекой Ухтой.

Вопросы обоснования долговременной безопасности длительное время оставались уделом технических специалистов и не входили в общественную повестку дня. Сегодня оценки долговременных рисков чаще озвучиваются на публичных мероприятиях, организуемых отраслью/предприятиями в связи с реализацией проектов ликвидации ядерного наследия, а также в контексте дискуссий о выгодах замыкания ЯТЦ. Параллельно с развитием научной доказательной базы следует апробировать ее на предмет общественного восприятия. Иногда технические специалисты явно «перегибают палку». Например, аргументируя преимущества реакторов на быстрых нейтронах, позволяющих «замкнуть» ЯТЦ, такие специалисты оценивают оценки пожизненного атрибутивного риска от перорального поступления радионуклидов ОЯТ в организм человека и интерпретируют их так: «ОЯТ ВВЭР опаснее, чем ОЯТ БРЕСТ» [50]. С научной точки зрения предположение о попадании ОЯТ в организм человека представляется абсурдным. Для мнительной общественности уже сам факт, что авторитетные ученые всерьез рассматривают возможность попадания ОЯТ в организм

человека, будет подтверждением их худших опасений, не важно, будет ли оно от реакторов ВВЭР или БРЕСТ.

В связи с этим подчеркнем еще раз, что для технических специалистов участие в диалоге с общественностью представляет собой серьезный вызов. Здесь требуется не только высокий научно-технический профессионализм, но и учет закономерностей восприятия риска для здоровья, а также осознание своей профессиональной ответственности за предлагаемые обществу интерпретации технических оценок риска. Вопрос, как ответить на этот вызов, как осуществить переход на язык ценностей, не потеряв логику и аргументацию, нуждается, очевидно, в осмыслении со стороны профессионалов и коммуникаторов риска.

Выводы

1. Сохраняющийся разрыв между научным знанием о действии радиации и общественным восприятием радиационного риска остается источником потенциальных проблем для государства, делающего ставку на развитие атомных технологий.
2. В отсутствии системных усилий со стороны государства Госкорпорация «Росатом» остается единственным интересантом и движущей силой, пытающейся устранить гигантский разрыв между радиологической наукой и восприятием научных знаний средним человеком.
3. Отсутствие прогресса говорит о малой эффективности традиционного научно-технического подхода, в основе которого лежат попытки объяснить неспециалисту риски доступным языком. Внутренняя противоречивость современных подходов к регулированию радиационных рисков в диапазоне принципиальной научной неопределенности приводит к тому, что неспециалисты не верят успокоительной риторике профессионалов в отношении хронического действия сверхмалых доз радиации.
4. За прошедшее десятилетие Госкорпорация «Росатом» достигла заметных успехов в части улучшения имиджа атомной отрасли. Для преодоления разрыва между научным знанием о действии радиации и общественным восприятием риска требуются более серьезные усилия. В диалог с общественностью необходимо вовлекать гуманитариев, изучающих закономерности общественного восприятия рисков для здоровья (эксперты по коммуникации риска).
5. После тяжелых аварий на АЭС профессиональные оценки риска для здоровья населения, проживающего на территориях с остаточным загрязнением, ставят власти в ситуацию морального выбора. Профессиональное сообщество должно прийти к осознанию своей ответственности за результаты общественного выбора и перейти к ценностно-ориентированным интерпретациям своих рекомендаций по управлению риском в ситуации нормализации жизни после радиационной аварии.
6. Новое направление диалога с общественностью связано с долгосрочными перспективами развития атомных технологий, включая вопросы обоснования долговременной безопасности для новых проектов, а также работ по ядерному наследию. Техническим специалистам и в этом случае необходимо учитывать специфику общественного восприятия рисков и переходить с помощью экспертов по коммуникации риска к ценностным интерпретациям предлагаемых обществу технических оценок риска.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 4. P. 105–112 General issues

Radiation Risk Communication Problems in the Context of Promoting a Public Dialogue

E. Melikhova, I. Abalkina

Nuclear Safety Institute, Moscow, Russia

Contact person: Elena Mikhailovna Melikhova: e_mel@ibrae.ac.ru

ABSTRACT

The persisting gap between the scientific knowledge of the effects of radiation and the public perception of radiation risk remains a source of potential problems not only in connection with probable radiation accidents, but also in the implementation of new long-term solutions, such as siting of radioactive waste disposal facilities, the nuclear-fuel cycle (NFC) closure and others. The authors analyze why, in the 30 years after the Chernobyl accident, nuclear industry specialists and radiological community failed to change this situation substantially and reflect on what one can do in the future. The authors attribute the low efficiency of the traditional approach “explaining risk in simple language", on the one hand, to the known limitations of scientific and technical rationalism in matters relating to human health, and, on the other hand, to internal inconsistency of modern approaches to regulating radiation risks in the range of fundamental scientific uncertainty. The authors present two directions to move forward. The first one is to involve social science specialists, who study the patterns of public perception of health risks (risk communication experts), in a dialogue with the public. The second one is the recognition by the professional radiological community of their moral responsibility for “side” social effects arising from the insufficient social adaptation of risk management recommendations offered to the authorities, with the subsequent transition to a value-oriented risk communication strategy.

Key words: *nuclear power, public dialogue, radiation risk communication, radiation accident, moral values, professional ethics*

For citation: Melikhova EM, Abalkina IL. Radiation Risk Communication Problems in the Context of Promoting a Public Dialogue. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(5):105-112.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-105-112

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.12.2020. Принята к публикации: 20.01.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 23.12.2020. Accepted for publication: 20.01.2021.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Состояние экологии и включённость в экологические практики. Об экологической ситуации, её изменениях, причинах для беспокойства и экологическом поведении. Фонд «Общественное мнение» (ФОМ). 2018. URL: https://fom.ru /Obraz-zhizni/14146 (дата обращения 20.08.2019).
2. Экологическая ситуация в России: мониторинг. Наиболее острыми проблемами экологии россияне называют загрязнение воздуха и мусорные свалки. Данные опросов ВЦИОМ. Пресс-выпуск ВЦИОМ №3871 от 06.02.2019. URL: https://wciom.ru/index.php?id=236&uid =9544 (дата обращения 22.08.2019).
3. Чернобыльская катастрофа. Левада-Центр. Пресс-выпуск от 22.04.2016. Чернобыльская авария. Пресс-выпуск от 17.07.2019. URL: https://www.levada.ru (дата обращения 22.08.2019).
4. Страх россиян перед новым Чернобылем снизился до исторического минимума. URL:https://www.rbc.ru/society/17/07/2019/5d2db1a89a 7947ffb6a3569a (дата обращения 05.08.2019).
5. Ядерная энергетика. Опрос «ФОМнибус» 23–24 апреля 2016. Фонд «Общественное мнение». Доминанты 16 от 28 апреля 2016 г. URL: https://bd.fom.ru/report/map/dominant/dom_1616/d161610 (дата обращения 05.08.2019).
6. Мелихова Е.М., Быркина Е.М., Першина Ю.А. О некоторых механизмах социального усиления риска для здоровья при освещении в СМИ аварии на АЭС Фукусима // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2013, Т.58. № 4, С. 5–16.
7. Weart SR. The rise of nuclear fear. Cambridge, Mass.; London: Harvard univ. press, 2012. 367 p.
8. If Nuclear Power Is So Safe, Why Are We So Afraid Of It? Online publication at Forbes.com of Jun 11, 2018 URL: https://www.forbes.com /sites/michaelshellenberger/2018/06/11/if-nuclear-power-is-so-safe-why-are-we-so-afraid-of-it/#64ac85256385 (дата обращения 05.08.2019).
9. Ropeik D. The Rise of Nuclear Fear-How We Learned to Fear the Radiation. Online publication at Forbes.com of June 15, 2012. URL: https://blogs.scientificamerican.com/guest-blog/the-rise-of-nuclear-fear-how-we-learned-to-fear-the-bomb (дата обращения 05.08.2019).
10. Агапов А.М., Новиков Г.А., Арутюнян Р.В., Мелихова Е.М. Кто помог создать «чернобыльский» миф? // Атомная стратегия. 2004. № 12. С.10-12. URL:http://www.proatom.ru/modules.php?name =News&file=article&sid=191 (дата обращения 05.08.2019).
11. ПЗРО в Сосновом Бору: ответы экспертов. Спецпроект “Атомные диалоги”. URL: http://www.atomic-energy.ru/statements/2015/08/03 /58753 (дата обращения 05.08.2019).
12. Последствия облучения для здоровья человека в результате Чернобыльской аварии. Научный комитет Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации / Научное приложение D к Докладу НКДАР ООН 2008 года Генеральной Ассамблее ООН. Нью-Йорк, 2012. URL: http://www.unscear.org (дата обращения 05.08.2019).
13. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly. Scientific annex A. Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 Great East-Japan earthquake and tsunami. New York: United Nations, 2014, Vol.1. 311 p. URL: http://www.unscear.org (дата обращения 05.08.2019).
14. 20 лет чернобыльской катастрофы. Итоги и проблемы ее преодоления в России. Российский национальный доклад / Под ред. С.К. Шойгу и Л.А. Большова. Москва, 2006. 92 с. URL: http://www.ibrae .ac.ru/pubtext/51 (дата обращения 20.08.2019).
15. Covello V. Risk Communication: Linking Science with Society. Oral presentation at the International Experts' Meeting on Radiation Protection after the Fukushima Daiichi Accident: Promoting Confidence and Understanding. Vienna, Austria 17-21 February 2014. URL: https://www-pub.iaea.org/iaeameetings/cn224p/Session9/Covello.pdf (дата обращения 05.08.2019).
16. Ропейк Д. Информировать о рисках. Не только факты и чувства // Бюллетень МАГАТЭ (rus). 2008, Т.50. №1. С. 58–60. URL: https://www.iaea.org/ru/publications/magazines/bulletin/50-1 (дата обращения 29.07.2019).
17. Мелихова Е.М., Абалкина И.Л. Диалог по вопросам риска. Практические советы / Под ред. И.И. Линге. М.: ИздАТ, 2003. 80 с. URL: http://library .mchs.gov.ru/libmchs/book?id=n911727 (дата обращения 20.08.2019).
18. Архангельская Г.В., Зыкова И.А., Перминова Г.С., Липатова О.В. Радиационная гигиена для групп риска. URL:http://www.proatom.ru /modules.php ?name=News&file=article&sid=191 (дата обращения 05.08.2019).
19. Perko T, Van Oudheusden M, Turcanu C et al. // J. Radiol. Prot. 2019. Vol. 39, P. 766–782. DOI:10.1088/1361-6498/ab0f89.
20. Гуськова А.К., Галстян И.А., Гусев И.А. Авария на Чернобыльской атомной станции (1986-2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача / Под ред. Гуськовой А.К. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2011. 254 с.
21. Об аварийном, экстремально высоком и высоком загрязнении окружающей среды на территории Российской Федерации в период с 6 по 13 октября 2017 года. URL: http://www.meteorf.ru/product/infomaterials/91/15078/?sphrase_id =134576. (дата обращения 06.08.2019).
22. Эксперты: выброс рутения в 2017 году не мог повлиять на здоровье населения. URL:https://tass.ru/obschestvo/4923864 (дата обращения 06.08.2019).
23. Абалкина И.Л., Марченко Т.И., Панченко С.В. Чернобыльская радиация в вопросах и ответах. М.: Изд. «Комтехпринт». 2005. 42 с. URL: http://ibrae.ac.ru/pubtext/63 (дата обращения 20.07.2019).
24. Jolly D, Grady D. March 23, 2011. Anxiety Up as Tokyo Issues Warning on Its Tap Water. Online publication at The New York Times website. URL: https://www.nytimes.com/2011/03/24/world/asia/24japan.html (дата обращения 06.08.2019).
25. Ramsey JB. Why Do Students Find Statistics So Difficult? Online publication at the New York University, Dept. of Economics URL: https://www.stat.fi/isi99/proceedings/arkisto/varasto/rams0070.pdf (дата обращения 05.08.2019).
26. FAQs: Fukushima Five Years On. World Health Organization. URL: https://www.who.int/ionizing_radiation/a_e/fukushima/faqs-fukushima/en/ (дата обращения 24.07.2019).
27. People Are Suffering from Radiophobia. Interview with Japanese scientist Shunichi Yamashita conducted by Cordula Meyer. Spiegel online. URL: https://www.spiegel.de/international/world/studying-the-fukushima- aftermath-people-are-suffering-from-radiophobia-a-780810.html (дата обращения 24.07.2019).
28. IAEA Report on Radiation Protection after the Fukushima Daiichi accident: Promoting Confidence and Understanding. International experts meeting. Vienna, 17–21 February 2014. Organized in connection with the implementation of the IAEA Action Plan on Nuclear Safety. - Vienna, IAEA, 2014. URL: https://www.pub .iaea.org/MTCD/Publications /PDF/IEM-6_web.pdf (дата обращения 05.08.2019).
29. Голиков В.Ю., Романович И.К. Обоснование радиологических критериев использования территорий с остаточным радиоактивным загрязнением. Критерии реабилитации // Радиационная гигиена. 2017. Т.10, № 4. С.6–22. DOI:10.21514/1998-426X-2017-10-4-6-22.
30. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ – 99/2010). Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612-10 от 26.04. 2010 г.
31. Хараш А. Голос из мертвой Припяти // Вестник Чернобыля. 1995. № 20. С. 3. URL: http://media.slav.gov.ua/778/ (дата обращения 25.07.2019).
32. Мелихова Е.М., Панченко С.В., Абалкина И.Л. и др. Радиация. Экономика. Жизнь. Новый взгляд на юго-запад Брянской области. – М.: ИБРАЭ РАН, 2001, 24 с. URL: https://rbic.mchs.gov.by/upload/iblock/349/3496a48bc8ca021155d1986f2c1f70d3.pdf (дата обращения 20.08.2019).
33. Анализ потребностей населения в информации о последствиях Чернобыльской аварии. Исследование по России. Отчет для Программы развития ООН по проекту Международная исследовательская и информационная сеть по вопросам Чернобыля (ICRIN). М., 2004. 48 с.
34. Peters R, McCallum D, Covello VT. The determinants of trust and credibility in environmental risk communication: An empirical study // Risk Analysis, 1997. Vol. 17, No. l. P. 43–54.
35. ICRP, 2018. Ethical foundations of the system of radiological protection. ICRP Publication 138. Ann. ICRP, Vol. 7, No. 1. P.1–65.
36. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. Издание второе, исправленное и дополненное. М.: ALARA-Limited, 1996. 480 с.
37. Baskut Tuncak, Special Rapporteur on the implications for human rights of the environmentally sound management and disposal of hazardous substances and wastes). URL: https://www.ohchr.org/en/issues/environment/toxicwastes/pages /baskuttuncak.aspx (дата обращения 06.08.2019).
38. IAEA. 2015. Evaluation of reference levels for remediation and development of a framework for post-accident recovery. Annex I of Technical Volume 5. The Fukushima Daiichi accident. Post-accident Recovery. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/SupplementaryMaterials/P1710/TV5/AnnexI.pdf (дата обращения 05.08.2019).
39. Радиационная безопасность. Википедия. URL: https://ru.wikipedia.org›Радиационная безопасность (дата обращения 06.08.2019).
40. Tsuda T, Lindahl L, Tokinobu A. Ethical Issues Related to the Promotion of a "100 mSv Threshold Assumption" in Japan after the Fukushima Nuclear Accident in 2011: Background and Consequences // Curr. Environ. Health Rpt. 2017. Vol.4, No. 2. P. 119–129. DOI: 10.1007/s40572-017-0145-0.
41. Smeesters P. Ethical issues debated after Fukushima. Rad.Prot. №183. EU Seminar 2014 “Fukushima – Lessons learned and issues”. Proceedings of a scientific seminar held in Luxembourg on 18 November 2014. Working Party on Research Implications on Health and Safety Standards of the Article 31 Group of Experts. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2016. 84 p.
42. Yamaguchi I, Shimura T, Terada H, Svendse n ER. Lessons learned from radiation risk communication activities regarding the Fukushima nuclear accident // J. Natl. Inst. Public Health, Vol. 67, No. 1. P. 93–102.
43. Мелихова Е.М. Социальные последствия тяжелой аварии на АЭС Три-Майл-Айленд и особое восприятие радиационного риска. Препринт ИБРАЭ № IBRAE-2017-10. М.: ИБРАЭ РАН. 2017. 32 с.
44. Закон СССР от 15.05.1991 № 2146-1 О социальной защите граждан, пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы.
45. Мелихова Е.М., Бархударова И.Е. Методические вопросы оценки демографической ситуации на радиационно-загрязненных территориях (на примере Брянской области). Препринт ИБРАЭ № IBRAE-2012-03. М.: ИБРАЭ РАН, 2012. 33 с. URL: http://www.ibrae.ac.ru/pubtext/234 (дата обращения 20.08.2019).
46. Svendsen R, Yamaguchi I, Tsuda T. et al. Risk Communication Strategies: Lessons Learned from Previous Disasters with a Focus on the Fukushima Radiation Accident. // Curr. Envir. Health Rpt. 2016. Vol. 3. P. 348–359. DOI: 10.1007/s40572-016-0111-2.
47. Постников В. Миллион смертей после Чернобыля - реальные факты. 2015. URL: http://www.i-sis.org.uk/Chernobyl_Deaths_Top_a_Million.php (дата обращения 05.08.2019).
48. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 // Ann. ICRP. Vol. 37, No. 2-4. URL: http://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103 (дата обращения 05.08.2019).
49. Из блогов: Ухта – могильник для радиоактивных отходов?. URL: https://www.bnkomi.ru/data/news/19555 (дата обращения 05.08.2019).
50. Иванов В.К., Чекин С.Ю., Меняйло А.Н. и др. Уровни радиологической защиты населения при реализации принципа радиационной эквивалентности: риск-ориентированный подход. // Радиация и риск. 2018. Т. 27. № 3. С. 9–23.

REFERENCES

1. The state of the environment and inclusion in environmental practices. About the environmental situation, its changes, reasons for concern and environmental behavior. The Public Opinion Foundation (FOM, Russia). Online publication at the FOM website. 2018. (In Russian.) Available from: https://fom.ru/Obraz-zhizni/14146.
2. Russian Public Opinion Research Center (VTsIOM). February 06, 2019 press-release No.3871. (In Russian.) Available from: https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=9544.
3. Chernobyl disaster. The Levada Center. April 22, 2016 and July 17, 2019 press releases. (In Russian.) Available from: https://www.levada.ru.
4. Russians' fear of a new Chernobyl has fallen to a historic minimum. July 17, 2019 online publication on the RBC website. (In Russian.) Available from: https://www.rbc.ru/society/17/07/2019/5d2db1a89a7947ffb6a3569a.
5. Nuclear power. Poll "FOMnibus" April 23-24, 2016. The Public Opinion Foundation (FOM). Dominants No. 16, April 28, 2016. (In Russian.) Available from: https://bd.fom.ru/report/map/dominant/dom_1616/d161610.
6. Melikhova EM, Birkina EM, Pershina Yu. A. On the issue of certain mechanisms of social amplification of risk in media coverage of the Fukushima NPP nuclear accident. // Med. radiology and radiation safety. 2013; 58(4): 5-16. Russian.
7. Weart S.R. The rise of nuclear fear. Cambridge, Mass.; London: Harvard Univ. Press; 2012. 367 p.
8. If nuclear power is so safe, why are we so afraid of it? June 11, 2018 online publication on the Forbes' website. Available from: https://www.forbes.com/sites/michaelshellenberger/2018/06/11/if-nuclear-power-is-so-safe-why-are-we-so-afraid-of-it/#64ac85256385.
9. Ropeik D. The rise of nuclear fear – how we learned to fear the radiation. June 15, 2012 online publication on the Forbes' website. Available from: https://blogs.scientificamerican.com/guest-blog/the-rise-of-nuclear-fear-how-we-learned-to-fear-the-bomb.
10. Agapov AM, Novikov G.A, Arutyunyan RV, Melikhova EM. Who helped create the Chernobyl myth? Atomic strategy. 2004; 12:10-12. The online version published on 08/11/2005 on the ProAtom Agency website. (In Russian.) Available from: http://www.proatom.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=191.
11. Radwaste disposal facility in Sosnovy Bor: experts' replies. Special project "Atomic dialogues". (In Russian.) Available from: http://www.atomic-energy.ru/statements/2015/08/03/58753.
12. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. Scientific Annex D to UNSCEAR 2008 Report to the General Assembly, with scientific annexes. New-York. 2012. 313 p. Available from: http://www.unscear.org.
13. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly. Scientific annex A. Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 Great East-Japan earthquake and tsunami. New York: United Nations. 2014;
1. 311 p. Available from: http://www.unscear.org.
14. 20 years of the Chernobyl disaster. Results and problems of overcoming it in Russia. Russian national report. Under the general editorship of Shoigu SK and Bolshov LA. Moscow. 2006. 292 p. (In Russian.) Available from: http://www.ibrae.ac.ru/pubtext/51.
15. Covello V. Risk Communication: Linking Science with Society. Oral presentation at the International Experts' Meeting on Radiation Protection after the Fukushima Daiichi Accident: Promoting Confidence and Understanding. Vienna, Austria 17-21 February, 2014. Available from: https://www-pub.iaea.org/iaeameetings/cn224p/Session9/Covello.pdf.
16. Ropeik D. Riskcom: more than facts. IAEA Bulletin. 2008; 50(1): 58–60. Available from: https://www.iaea.org/ru/publications/magazines/bulletin/50-1.
17. Melikhova EM, Abalkina IL. Risk Dialogue. Practical advices. Under the general editorship of Linge II. Moscow: IzdAt. 2003. 80 p. (In Russian.) Available from: http://library.mchs.gov.ru/libmchs/book?id=n911727.
18. Arkhangelskaya GV, Zykova IA, Perminova GS, Lipatova OV. Radiation hygiene for risk groups. Online publication on the website of the ProAtom Agency. Aug. 06, 2007. (In Russian.) Available from: http://www.proatom.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=191.
19. Perko T, Van Oudheusden M, Turcanu C, Pölzl-Viol Ch., Oughton D, Schieber C, Schneider Th, Zölzer F, Mays C, Martell M, Baudé S, de Witte ICh, Prlic I, Cantone MC, Salomaa S, Duranova T, Economides S and Molyneux-Hodgson S. J. Radiol. Prot. 2019; 39:766–782. DOI:10.1088/1361-6498/ab0f89.
20. Guskova AK, Galstyan IA, Gusev IA. Accident at the Chernobyl nuclear power plant (1986-2011): health consequences, doctor's thoughts. Under the general editorship of Guskova AK. Moscow: FMBC named after Burnazyan AI. 2011. 254 p. Russian.
21. About accidental, extremely high and high environmental pollution in the Russian Federation in the period from October 6 to 13, 2017. Online publicatiob on the Roshydromet website. (In Russian.) Available from: http://www.meteorf.ru/product/infomaterials/91/15078/?sphrase_id=134576.
22. Experts: the release of ruthenium in 2017 could not affect the health of the population. Online publication on the official website of the TASS News Agency from February 1, 2018. (In Russian.) Available from: https://tass.ru/obschestvo/4923864.
23. Abalkina IL, Marchenko TI, Panchenko SV. Chernobyl radiation in questions and answers. Moscow: Komtekhprint. 2005. 42 p. (In Russian.) Available from: http://ibrae.ac.ru/pubtext/63.
24. Jolly D., Grady D. March 23, 2011. Anxiety Up as Tokyo Issues Warning on Its Tap Water. March 23, 2011 online publication on The New York Times website. Available from: https://www.nytimes.com/2011/03/24/world/asia/24japan.html.
25. Ramsey J.B. Why do students find statistics so difficult? Online publication of the New York University, Dept. of Economics. Available from: https://www.stat.fi/isi99/proceedings/arkisto/varasto/rams0070.pdf.
26. FAQs: Fukushima Five Years On. World Health Organization. Available from: https://www.who.int/ionizing_radiation/a_e/fukushima/faqs-fukushima/en/.
27. 'People are suffering from radiophobia'. Interview with Japanese scientist Shunichi Yamashita conducted by Cordula Meyer. Spiegel online. August 19, 2011. Available from: https://www.spiegel.de/international/world/studying-the-fukushima-aftermath-people-are-suffering-from-radiophobia-a-780810.html.
28. IAEA Report on radiation protection after the Fukushima Daiichi accident: promoting confidence and understanding. International experts meeting. Vienna, 17–21 February 2014. Organized in connection with the implementation of the IAEA Action Plan on Nuclear Safety. Vienna: IAEA. 2014. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/IEM-6_web.pdf.
29. Golikov VYu, Romanovich IK. Justification of radiological criteria for the use of territories with residual radioactive contamination. Rehabilitation criteria. Radiation hygiene. 2017; 10(4):6–22. (In Russian.) DOI:10.21514/1998-426X-2017-10-4-6-22.
30. Basic sanitary rules for ensuring radiation safety (OSPORB - 99/2010). Sanitary rules and standards SP 2.6.1.2612-10. Approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation, April 26, 2010. Russian.
31. Harash A. Voice from the dead Pripyat. Bulletin of Chernobyl. 1995. No 20:3. (In Russian.) Available from: http://media.slav.gov.ua/778/.
32. Melikhova EM, Panchenko SV, Abalkina IL et al. Radiation. Economy.Life. A new look at the southwest of the Bryansk region. Moscow: IBRAE RAS. 2001. 24 p. (In Russian.) Available from: https://rbic.mchs.gov.by/upload/iblock/349/3496a48bc8ca021155d1986f2c1f70d3.pdf.
33. Analysis of information needs of the population affected by the Chernobyl accident: research in Russia (ICRIN). Moscow. 2005. 44 p. Russian.
34. Peters R, McCallum D, Covello VT. The determinants of trust and credibility in environmental risk communication: An empirical study. Risk Analysis. 1997;17(l): 43–54.
35. ICRP, 2018. Ethical foundations of the system of radiological protection. ICRP Publication 138. Ann. ICRP, 2018; 7(1):1–65.
36. Ilyin LA. The realities and myths of Chernobyl. Second edition, revised and supplemented. Moscow: ALARA-Limited. 1996. 480 p. Russian.
37. Baskut Tuncak, Special Rapporteur on the implications for human rights of the environmentally sound management and disposal of hazardous substances and wastes. Available from: https://www.ohchr.org/en/issues/environment/toxicwastes/pages/baskuttuncak.aspx.
38. IAEA. 2015. Evaluation of reference levels for remediation and development of a framework for post-accident recovery. Annex I of Technical Volume 5. The Fukushima Daiichi accident. Post-accident recovery. 2015. 10 p. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/SupplementaryMaterials/P1710/TV5/AnnexI.pdf.
39. Radiation safety. Wikipedia. (In Russian.) Available from: https://ru.wikipedia.org.
40. Tsuda, T. Lindahl L, Tokinobu A. Ethical issues related to the promotion of a "100 mSv threshold assumption" in Japan after the Fukushima nuclear accident in 2011: Background and consequences. Curr. Environ. Health Rpt. 2017; 4(2): 119–129. DOI: 10.1007/s40572-017-0145-0.
41. Smeesters P. Ethical issues debated after Fukushima. // Rad.Prot. №183. EU Seminar 2014 "Fukushima – Lessons learned and issues". Proceedings of a scientific seminar held in Luxembourg on 18 November 2014. Working Party on Research Implications on Health and Safety Standards of the Article 31 Group of Experts. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2016. 84 p.
42. Yamaguchi I, Shimura T, Terada H, Svendsen ER. Lessons learned from radiation risk communication activities regarding the Fukushima nuclear accident. J. Natl. Inst. Public Health, 2018; 67(1): 93–102.
43. Melikhova EM. The social consequences of a severe accident at Three Mile Island and a particular perception of radiation risk. IBRAE Preprint No. IBRAE-2017-10. Moscow: IBRAE RAS. 2017. 32 p. Russian.
44. Law of the USSR of 05.15.1991 No. 2146-1 "On the social protection of citizens affected by the Chernobyl disaster". Russian.
45. Melikhova EM, Barkhudarova IE. Methodological issues of assessing the demographic situation in radiation-contaminated territories (on the example of the Bryansk region). Preprint IBRAE No. IBRAE-2012-03. Moscow: IBRAE RAS, 2012.33 p. (In Russian.) Available from: http://www.ibrae.ac.ru/pubtext/234.
46. Svendsen R., Yamaguchi I., Tsuda T. et al. Risk Communication Strategies: Lessons Learned from Previous Disasters with a Focus on the Fukushima Radiation Accident. // Curr. Envir. Health Rpt. 2016; 3: 348–359. DOI: 10.1007/s40572-016-0111-2.
47. Postnikov V. Chernobyl Deaths Top a Million Based on Real Evidence. May 24, 2012 online publication on the Science in Society Archives website. Available from: http://www.i-sis.org.uk/Chernobyl_Deaths_Top_a_Million.php.
48. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP. 2007; 37(2-4). 332 p. Available from: http://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103.
49. From blogs: "Ukhta - a repository for radioactive waste?" April 21, 2013 online publication on the website of the BNK news agency. (In Russian.) Available from: https://www.bnkomi.ru/data/news/19555.
50. Ivanov VK, Chekin SYu, Menyailo AN et al. Levels of radiological protection of the population when implementing the principle of radiation equivalence: a risk-based approach. Radiation and risk. 2018; 27(3): 9–23. Russian.

И.И. Линге, С.С. Уткин

РАДИАЦИОННЫЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТОМНОЙ ЭНЕРГЕТИКИ БУДУЩЕГО

Институт проблем безопасного развития атомной энергетики РАН, Москва

Контактное лицо: Уткин Сергей Сергеевич: e_mel@ibrae.ac.ru

РЕФЕРАТ

Рассматривается эволюция роли радиационных критериев в структуре доводов, лежащих в основе становления, функционирования и развития атомной энергетики. Обосновывается необходимость переосмысления доминирующей роли радиационных критериев в пользу более широкого учета экологических и иных факторов, связанных с концепцией устойчивого развития.

На основе детального анализа релевантных аспектов взаимосвязанного развития атомной энергетики и требований по радиационной и экологической безопасности показано, что к настоящему моменту развернуты полноценные нормативно-правовые и технологические системы обеспечения радиационной безопасности работников и населения, которые позволяют решать все необходимые задачи в области ограничения техногенного облучения в условиях нормальной эксплуатации. При этом зафиксирован беспрецедентный разрыв между реальной ролью радиационного фактора среди рисков для здоровья человека и его восприятием подавляющей частью общества.

В ближайшем будущем (порядка ста лет) актуальные задачи в сфере обеспечения радиационной безопасности будут диктоваться, с одной стороны, необходимостью обеспечения внутренней согласованности национальной системы безопасности в области рисков для здоровья в целом, с другой – глобальными процессами в мировом хозяйстве, связанными с медленным ростом энергопотребления, быстрым сокращением доли органического топлива практически во всех секторах экономики развитых стран, включая транспорт, усилением общеэкологических тенденций в направлении рецикла материалов, а также декарбонизацией. Показано научно обоснованное позиционирование радиационных рисков для устойчивого развития атомной энергетики в соответствии с требованиями, вытекающими из этих трендов. В этой связи также дана рациональная трактовка принципа невозложения бремени на будущие поколения.

Ключевые слова: *атомная энергетика, радиационная безопасность, экологическая безопасность, устойчивое развитие, энергоэффективность, декарбонизация, будущие поколения*

Для цитирования: Линге И.И., Уткин С.С. Радиационные и экологические аспекты атомной энергетики будущего // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.113–121.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-113-121

Введение

С 1990-х гг. прошлого века энергетика, как и ряд иных отраслей, испытывает на себе давление международных климатических инициатив. Киотский протокол (1997 г.), ставший первым международным документом, зафиксировавшим обязательства стран по ограничению выбросов парниковых газов, предусматривал ряд механизмов для достижения целевых показателей сокращения выбросов, но при этом не рассматривал атомную энергетику (АЭ) в качестве «зеленых инвестиций». Причина этого – в восприятии АЭ как опасной технологии вследствие неизбежного радиационного воздействия. Эта ситуация воспроизводится вплоть до настоящего времени, несмотря на многочисленные исследования, показывающие незначительный вклад атомной генерации в снижение выбросов CO_2 в мировом энергобалансе. Одним из наиболее дискуссионных моментов является возможность признания АЭ таким же равноправным объектом экономической и ценностной поддержки и зеленых инвестиций, как и возобновляемые источники энергии (вода, солнце, ветер). Амбициозные цели достижения углеродной нейтральности, о которых заявляют многие страны и территориальные объединения (Евросоюз, например, ставит цель стать таким регионом к 2050 г.), диктуют, помимо очевидных движений в сторону сокращения выбросов углекислого газа, развитие углеродно-отрицательных проектов, в основе которых, в частности, лежит необходимость пересмотра дискриминационного отношения к атомной генерации и признания ее экологичности. Одним из последних исследований стал опубликованный в 2021 г. доклад Научного центра Европейской комиссии, в котором содержится техническая оценка соответствия АЭ критериям регулирования Евросоюза [1]. Анализ не выявил каких-либо научных данных, которые бы свидетельствовали о том, что атомная энергетика опаснее для здоровья или окружающей среды, чем другие энерготехнологии, уже включенные в европейский перечень тех, которые борются с климатическими изменениями. Важные шаги в объективной демонстрации реального значения АЭ предпринимаются на уровне Всемирной ядерной ассоциации [2] и Росатома [3].

В отечественной научной литературе имеется лишь относительно небольшое количество публикаций, где перспективы безопасности различных производств и отраслей промышленности (или их отдельных элементов и переделов) системно анализируются с позиции риска и конструирования облика вероятного будущего [4, 5]. При этом применительно к атомной энергетике по-прежнему применяется традиционный подход, в основе которого лежит отождествление вопросов экологической безопасности с консервативной расчетной оценкой радиационного воздействия на человека и объекты живой природы, ориентированной на отдельные стадии топливного цикла (главным образом – производство электроэнергии, эпизодически – с дополнением захоронения РАО) и стандартизированные ситуации облучения для различных категорий облучаемых лиц в различные временные интервалы [6, 7]. По многим причинам нам такой подход представляется неверным [5].

Временной диапазон рассмотрения вопросов радиационной (РБ) и экологической безопасности АЭ, ранее ориентированный на решение краткосрочных задач, в последнее время имеет выраженную тенденцию к увеличению. Так полный жизненный цикл АЭС превысил 100 лет, а в отношении радиоактивных отходов (РАО) вопросы долгосрочной безопасности требуют рассмотрения уже на сотни тысяч и более лет вперед [8]. При этом даже в работах комплексного характера, с рассмотрением и сопоставлением различных способов электрогенерации, как, например, в работе [9], нормативные критерии и императивы сегодняшнего дня, а также характерные для современного мира краткосрочные риски проецируются в отдаленное будущее с той же приоритетностью радиационного фактора, что и в недавнем прошлом.

На начальном этапе развития АЭ такой подход был полностью оправдан – тогда технологические потребности в ресурсах любого вида не подлежали обсуждению,

потому что: 1) формировали когорту профессиональных работников, которая заметно отличалась по дозам облучения от остальных групп населения; 2) оставляли вне повестки иные «гуманитарные» вопросы (например, экологии). Последующее технологическое развитие систем безопасности АЭС, в том числе стимулируемое санитарно-гигиеническими и природоохранными требованиями, принципиально изменило ситуацию, в том числе по уровням облучения работников и населения. В итоге, в условиях осознания наличия для устойчивого развития экологических и иных рисков некоторые существующие парадигмы радиационной защиты, связанные с довольно тривиальной экстраполяцией её базовых признаков, стали не просто менее оправданы, но в целом неверны и даже вредны. В частности, на этой основе нельзя делать выводы о перспективах развития атомной энергетики.

Целью статьи является обоснование необходимости переосмысления исключительной роли радиационных критериев при рассмотрении перспектив атомной энергетики в пользу более широкого учета экологических и иных факторов, связанных с устойчивым развитием. В обосновании предлагаемого изменения стратегического позиционирования оценки вопросов РБ и соответствующих подходов лежат:

– основные итоги деятельности в области обеспечения РБ и экологической безопасности АЭ от начала атомной промышленной эры (середина XX века) до недавнего времени (устойчивая реализация ФЦП ЯРБ-2), в том числе радикальное улучшение уровня обеспечения РБ работников и населения, а также уроки, извлеченные из крупных радиационных аварий;
– развернутая характеристика актуальных задач в сфере обеспечения РБ на текущий период.
– видение критериев экологичности объектов энергетики в отдаленном будущем.

1. Итоги деятельности в области обеспечения радиационной и экологической безопасности атомной энергетики на первом этапе её развития

Началу эксплуатации АЭС предшествовал опыт радиологической защиты врачей-радиологов, зафиксированный в публикациях МКРЗ; работников новых отраслей промышленности, в том числе связанных с производством ядерных материалов, эксплуатации промышленных реакторов и радиохимических производств; многолетние медицинские наблюдения за эффектами действия радиации на работников, на население после радиационных аварий, на жертв атомной бомбардировки; реализация лечебных и реабилитационных мероприятий в отношении этих когорт. В СССР накопление опыта происходило в беспрецедентных условиях, поскольку работы осуществлялись более быстрыми темпами и с существенно меньшими ресурсами в сравнении с США.

В этот же период произошло становление международной кооперации по широкому кругу вопросов безопасности в рамках специальных международных организаций: МАГАТЭ (от нераспространения ядерного оружия до стандартов безопасности) и НКДАР ООН (по обобщению эффектов действия радиации на человека). Вместе с продолжившей функционировать МКРЗ эти структуры обеспечили генерацию документов, совокупность которых получила наименование международно признанных подходов.

К началу масштабных инвестиций в сооружение АЭС, а это 60–70 годы прошлого века, имелись предпосылки для того, чтобы считать, что человечество получает новые безопасные энерготехнологии с выраженными преимуществами не только по экономике, но и по уровню негативного воздействия на человека и окружающую среду. Несмотря на сложности, связанные с освоением новых реакторных технологий, эти надежды в полной мере сохранялись до крупных радиационных аварий (Три-Майл-Айленд, Чернобыль и Фукусима), продемонстрировавших колоссальный масштаб косвенного ущерба и оказавших негативное влияние на развитие АЭ в целом. В 1979–80-х гг. в США, несмотря на отсутствие радиологических последствий аварии на Три-Майл-Айленд, из органов регулирования было отозвано около ста заявок на строительство новых атомных энергоблоков. После аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) решения по отказу от АЭ были приняты в ряде стран, в том числе в Италии. Авария в Японии повлекла длительную паузу в атомной генерации в этой стране и решения по закрытию АЭ в Германии. Произошедшее усиление систем безопасности, в том числе на случай тяжелых аварий, привело к увеличению стоимости сооружения энергоблоков в разы, но при этом так и не получило соответствующего отклика в форме всеобщего общественного признания их безопасности.

В предшествующие 50 лет важное влияние на развитие энерготехнологий оказали следующие события и процессы:

- Запуск атомной энергетики в различных масштабах в десятках стран с десятками энергоблоков в некоторых из них. Лидером по количеству энергоблоков стали США, где в настоящее время эксплуатируется 96 энергоблоков суммарной мощностью 98,1 ГВт [10], дающих более 19 % электроэнергии в стране. Лидером по доминированию и объему атомной генерации является Франция – 56 энергоблоков и более 70 % электрогенерации. Последние десятилетия характерны повышением эксплуатационных характеристик АЭС в 1,5–2 раза за счет продления срока эксплуатации (на 25–30 %), повышения мощности (на 5–10 %), коэффициент использования установленной мощности (на 10–20 %) и эффективности использования топлива (50–100 %). Указанные обстоятельства и сооружение новых энергоблоков частично компенсируют завершение сроков службы энергоблоков первых поколений. Однако в целом доля АЭ в мировой энергетике медленно снижается.
- Практическая сложность реализации решений по закрытию АЭС. Наиболее наглядный пример – Германия, где компании-владельцы АЭС погрузились в длительные судебные разбирательства по поводу компенсаций в связи с их преждевременным закрытием.
- Серьезные изменения в структуре энергетики. Возобновляемые способы генерации вышли на промышленный уровень и стали занимать заметную долю в производстве электроэнергии (10–30 % по отдельным странам). Традиционная угольная энергетика сворачивается в странах Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), но в целом в мире её доля пока сохраняется. Электростанции на газе существенно улучшили свои экономические показатели за счет технологических новаций и снижения цен на газ вследствие новых технологий добычи.
- За этот период произошло полномасштабное становление экологических требований. Тенденция ограничения выбросов парниковых газов на глобальном и национальных уровнях приобретает все более четкие очертания. Эти ограничения обращены ко всем отраслям-источникам вредных веществ и парниковых газов. Причем в отраслях с более короткими периодами обновления технологий, как, например, в автомобилестроении, они реализуются на порядки быстрее, тем самым предваряя более сильное экологическое давление на электроэнергетику в будущем. Развитие энергосбережения также внесло определенный вклад в коррекцию роста энергопотребления.

Важно, что сегодня АЭ сохраняет конкурентоспособность в полном цикле, то есть даже с учетом затрат на выведения из эксплуатации (ВЭ) энергоблоков и захоронения РАО, в широком, но ограниченном снизу диапазоне цен на органическое топливо. Естественно, что средств на ВЭ и захоронение не будет хватать, если какой-то период времени АЭ функционировала без создания фондов на обращение с отработанным ядерным топливом (ОЯТ) и РАО и вывод эксплуатации. В этих случаях включается государство. Программы по ядерному наследию реализуются в России, США, Великобритании [11]. Сбои имеют место и в тех случаях, когда энергоблоки досрочно останавливаются, как это происходит в Германии. Экономические обоснования, сопровождавшие разработку стратегии развития АЭ России в 21 веке [12], подтверждают конкурентоспособность АЭ. Нельзя не отметить и их критику, в том числе с нашей стороны, по причине игнорирования стратегией экологических преимуществ АЭ, а именно её безуглеродности [5].

В целом необходимо констатировать, что инвестиционная привлекательность АЭ за последние полвека снизилась, и о темпах сооружения АЭС, характерных для 70-х годов в США, Франции и СССР, вспоминать не приходится. Новые АЭС строятся с государственной поддержкой в основном в развивающихся странах – Китае, Индии, Турции, где требуется быстро и надолго нарастить энергопроизводство.

Основная причина подобной ситуации – в восприятии обществом радиационного фактора. Только в отдельных случаях явные и долговременные выгоды позволяют реализовывать крупные атомные проекты (Россия, Финляндия, ОАЭ и др.). В то же время в России и за рубежом идет быстрое наращивание компетенций по перспективным ядерным технологиям, среди которых и быстрые реакторы с жидкометаллическими теплоносителями, и атомные станции малой мощности, что, возможно, обеспечит их применение не только в традиционных ядерных странах.

Касаясь фактического состояния РБ, можно констатировать, что эволюционное развитие всех компонент её обеспечения стремительно ускорялось после аварий на ЧАЭС и в Японии (1986–1987 и 2011 гг.), когда вопросы определения доз и принятия решений по защите населения стояли очень остро и касались миллионов людей. К настоящему времени разными способами и в различных обстоятельствах были достигнуты ключевые результаты, позволяющие сегодня рассматривать АЭ как важную составляющую энергетики на ближайшие столетия, а проблему обеспечения РБ населения и работников при эксплуатации АЭС и объектов ядерно-топливного цикла (ЯТЦ) в целом решенной для подавляющего большинства условий работы [12]. Очень кратко обрисуем фактически достигнутые результаты в контексте основных принципов радиационной защиты.

Принцип обоснования. Превышение пользы над вредом при эксплуатации было обосновано на начальной стадии развития АЭ. Такая оценка в целом сохранялась, хотя и польза и вред претерпевали изменения – сводные дозозатраты уменьшались, но добавлялись аварийные дозы, польза становилась менее выигрышной вследствие удорожания стоимости сооружения новых АЭС с дополнительными системами безопасности. На рубеже веков стала возможна общая оценка роли радиационного фактора при выборе желательного типа ЯТЦ (открытый с захоронением ОЯТ, с однократной переработкой ОЯТ и захоронением РАО и т.д.). Примечателен вывод, сделанный авторами специального доклада [13]: дозы облучения персонала и населения сопоставимы и потому не определяют выбор типа ЯТЦ. Этот вывод остается актуальным и для настоящего времени, когда предлагаются более дорогие технологии, избавляющие следующие поколения от отдельных радионуклидов [7, 14, 15].

Принцип оптимизации

В отношении развития радиационной защиты накопленный опыт продемонстрировал большое количество случаев успешного применения принципа оптимизации и драматичные примеры его игнорирования, в том числе при крупных радиационных авариях. В качестве нескольких успешных примеров, реализованных в отсутствии принуждающих обстоятельств оборонного или аварийного характера, в разные исторические периоды приведем: снятие в 60-е годы прошлого века вопроса о переселении оленеводов в связи с повышенным облучением от выпадений после испытаний ядерного оружия [16]; введение категории особых, то есть подлежащих захоронению на месте, РАО [17]; разработку крупных комплексов мероприятий по ядерному наследию, в том числе по комплексной утилизации РАО от атомных подводных лодок [18] и Теченскому каскаду водоемов [19]. В качестве иных примеров можно привести неоправданные переселения в поздние сроки после аварий на Южном Урале и в Чернобыле [20], чрезмерные водоохранные меры в Чернобыльской зоне [20], излишние запреты на потребление местных продуктов питания в 1987 г. и последующие годы [21]. Перечень таких примеров может быть продолжен.

В целом можно констатировать, что национальная система РБ перегружена ограничениями. Чем больше таких ограничений, тем меньше пространство для оптимизации радиационной защиты. При этом забывается, что оптимизация не есть минимизация доз, а радиационная защита должна быть сбалансирована, в том числе в отношении разных источников облучения. Например, успехи в снижении доз облучения от использования АЭ не должны затенять проблематику повсеместного роста намного более значимого медицинского облучения [22] и т.д. К наиболее тяжелым последствиям приводит игнорирование принципа оптимизации при формировании нормативно-правовой базы.

Принцип нормирования. В России и в мире накоплен большой опыт установления предельных доз облучения для профессиональных работников. Уровни этих ограничений менялись – от стократных в сравнении с природным фоном для наиболее тяжелых производств на начальных этапах их функционирования до сопоставимых с природным фоном в настоящее время. При этом средние дозы для остального населения в основном не превышали 3 мЗв/год, а в последние десятилетия непрерывно растут в связи с ростом медицинских диагностических процедур и повышением полноты учета облучения от природного радона. В части производственного облучения повсеместно, благодаря технологическому развитию, регулярным усилиям эксплуатирующих организаций, органов регулирования и их организаций научно-технической поддержки, главным образом специалистов ФМБЦ ФМБА, дозы облучения персонала и населения многократно снижены на основных пределах ЯТЦ и надежно контролируются. В уникальной по детальности работе [23] приведены данные по дозам облучения персонала всех крупных предприятий отрасли не только в разрезе средних доз облучения, но и их максимальных значений за более чем полувековой период. Только за последние 20 лет средние и коллективные дозы облучения снизились в 2 раза. При этом количество лиц, получивших дозы от 20 до 50 мЗв в год, за последние 5 лет варьирует от 0 до 20 при среднем значении 5 человек в год.

В части ограничения облучения населения также накоплен большой опыт, в том числе при радиационных авариях, испытаниях ядерного оружия и нормальной эксплуатации объектов АЭ и промышленности. В период наиболее интенсивных ядерных испытаний [24] и крупных аварий уровни дополнительного облучения населения возрастали до величин, кратно сопоставимых с природным фоном в этих регионах, а затем снижались до десятых и сотых долей от них. Лишь в нескольких случаях [20] не удалось предотвратить более высокие дозы – это случаи облучения жителей прибрежной зоны р. Течи и облучения щитовидной железы жителей наиболее загрязненных районов после аварии на ЧАЭС.

В основе указанных принципов радиационной защиты лежит совокупность научных данных о действии радиации на человека и объекты живой природы. В настоящее время механизмы негативного воздействия радиации на объекты живой природы в основном познаны – они оказались в определенной мере более простыми в сравнении с другими процессами и явлениями, сопровождающими жизнь человека и иных объектов биоты и несущими риски заболевания или смерти. Установлены количественные критерии радиационного благополучия референсных видов биоты. Важно также, что масштабными усилиями на национальных уровнях и интеграцией данных на международном уровне сформированы обобщающие документы, описывающие основные механизмы действия радиации, модели оценки последствий облучения человека, а также развернуты системы радиационной защиты человека и безопасности объектов использования атомной энергии [25, 26, 27].

В 90-х годах прошлого века были в основном сформулированы и закреплены в международных конвенциях принципы безопасного обращения с ОЯТ и РАО. Более 60 стран мира обязались «обеспечить, чтобы на всех стадиях обращения с отработанными топливом и с радиоактивными отходами имелись эффективные средства защиты от потенциальной опасности, с тем чтобы защитить отдельных лиц, общество в целом и окружающую среду от вредного воздействия ионизирующих излучений в настоящее время и в будущем таким образом, чтобы нужды и чаяния нынешнего поколения удовлетворялись без ущерба для возможности будущих поколений реализовывать свои нужды и чаяния» [28]. Этой же конвенцией предусмотрены требования в отношении вывода объектов из эксплуатации.

Первые практические усилия по тематике захоронения долгоживущих РАО начались до появления атомной энергетики [8]. В период до 2000 г. во всех крупных ядерных странах было начато формирование национальных систем захоронения отходов. На международном уровне определены требования к долгосрочной безопасности захоронения ОЯТ и РАО. С их применением во многих странах уже созданы объекты захоронения РАО, в том числе средней активности. В отношении захоронения ОЯТ и продуктов их переработки во всех странах принят подход, предусматривающий создание на первом этапе подземных исследовательских лабораторий для верификации технологических решений по системам безопасности, следствием чего является отсутствие до настоящего времени введенных в эксплуатацию объектов геологического захоронения долгоживущих РАО высокой и средней активности.

Внимание к радиационным рискам и присутствие природных радионуклидов в угле способствовали широкому рассмотрению результатов сравнительного анализа радиационных рисков от угольного и атомного топливных циклов [29]. Выразительность полученных результатов в совокупности с периодами высоких цен на органическое топливо затормозили сравнительные исследования атомных энергосистем с иными энергосистемами по более широкому набору критериев. В последние три десятилетия эта ситуация выправляется. Сравнительным анализом рисков различной природы у нас в стране и за рубежом установлены выраженные преимущества производства электроэнергии на АЭС для окружающей среды и здоровья человека [30–32].

Завершая рассмотрение первого этапа развития АЭ, констатируем, что на его протяжении к настоящему времени:

- Получены первые референции по основным компонентам жизненного цикла АЭС, в том числе по ВЭ энергоблоков, захоронению эксплуатационных и иных РАО низкой и средней активности, созданы исследовательские лаборатории и разрабатываются проекты объектов геологического захоронения ОЯТ и РАО.
- Развернуты полноценные нормативно-правовые и технологические системы обеспечения радиационной безопасности работников и населения, которые в области ограничения техногенного облучения в условиях нормальной эксплуатации все задачи полностью решают.
- Исследованы и оценены негативные последствия крупных радиационных аварий, в том числе социально-экономические. С применением кропотливых радиационно-эпидемиологических исследований подтверждены (на уровне порядков) значения радиологических рисков, впервые установленные на хиросимской когорте. Эти величины на порядки ниже рисков, связанных с «эксплуатационным» загрязнением окружающей среды химически вредными веществами [33].
- Извлечены уроки из крупных радиационных аварий [34], в том числе: в сфере ядерных технологий на основе (концепции глубокоэшелонированной защиты, признающей необходимость детальнейшего рассмотрения процессов и явлений, инициирующих и сопровождающих тяжелые аварии, и принятия системы мер по их полному исключению, которые включают поддержание культуры безопасности, технические усовершенствования систем безопасности АЭС; в государственном регулировании использования атомной энергии (возможность аварий реактивностного типа на энергоблоках типа РБМК и аварий вследствие потери энергоснабжения на АЭС Фукусима предсказывались специалистами, но не были должным образом оценены органами регулирования); в области аварийной готовности и аварийного реагирования (негативные радиологические последствия для населения при аварии на ЧАЭС могли быть полностью исключены, а в случае аварии на АЭС Фукусима были полностью предотвращены).

Одновременно приняты первые решения по ограничению выброса парниковых газов. Их всеобъемлющего характера и международного признания в глобальном масштабе еще предстоит добиться, как и признания преимуществ АЭ как базовой генерации, обладающей признаками стабильности и топливонезависимости. Важную роль в этом должно сыграть правильное позиционирование радиации как одного из многих источников экологических рисков, механизмы действия и управления которым известны.

Констатируя положительную техническую оценку АЭ по экологическим параметрам, в том числе в части радиационного воздействия, отметим несколько обстоятельств, отягчающих ее восприятие обществом:

- связь с военным применением атомной энергии, а также взаимосвязь вопросов нераспространения и международного терроризма с развитием АЭ;

- социальная неприемлемость тяжелых аварий на АЭС на фоне более толерантного восприятия аварий в иных энерготехнологиях;
- сомнения в возможности безопасной изоляции ядерных отходов (ОЯТ и РАО от его переработки), подкрепляемые отсутствием референций и фиксируемые даже в атомном сообществе [12];
- чрезмерная увлеченность изучением молекулярно-биологических механизмов действия радиации в малых (сопоставимыми с фоновыми) дозах на фоне более рационального подхода к изучению влияния иных и более интенсивных факторов.

2. Актуальные задачи в сфере обеспечения радиационной безопасности

Актуальные задачи в сфере обеспечения РБ в близком будущем (100 лет) определяются, с одной стороны, основными процессами в мировом хозяйстве, с другой стороны, гармонизацией национальной нормативной базы.

По нашему мнению, к таким процессам относится медленный рост энергопотребления, сопровождаемый быстрым сокращением доли органического топлива на транспорте (электродвигатели, водородное топливо) и уменьшением его доли в иных секторах экономики развитых стран. В энергетике ожидается установление стабильной структуры, основные компоненты которой будут связаны ограничениями (ограничения по выбросам парниковых газов в энергетике на органическом топливе, ограничения по условиям производства и доставки потребителю для гидро, ветровой и солнечной генерации). У АЭ в варианте замкнутого топливного цикла нет ресурсных ограничений, и при отсутствия драматичных событий в сфере ядерной безопасности она имеет шанс выйти на лидирующие позиции. Если попыток реализации этого шанса не будет, то актуальные задачи в сфере РБ перестают быть такими. В противном случае, а именно он принят в нашей стране за базовый, предстоит многое сделать.

В АЭ, во-первых, должны быть осуществлены безаварийное завершение эксплуатации энергоблоков АЭС первых поколений и их ВЭ. Существующие на сегодняшний день процедуры лицензирования продления срока службы и культура безопасности, по-видимому, позволят это выполнить. Зарубежный опыт работ по ВЭ [35] и темпы развертывания таких работ в России обеспечат решение этой задачи в течение 50–100 лет. Не связанное с АЭ ядерное наследие должно быть полностью ликвидировано. Взятые темпы работ допускают возможность решения этой задачи в нынешнем веке. Решение проблем ядерного наследия избавит от бремени первого этапа использования атомной энергии, которое сопровождает нас в настоящее время. Цена этого решения во многом зависит от нормативных требований в сфере РБ. Во-вторых, должны быть получены референции по захоронению всех видов РАО. Существующие на сегодня наработки позволяют предположить, что геологические объекты захоронения РАО начнут функционировать в ближайшие 10 лет в нескольких странах за рубежом [8] и на рубеже 2040 г. в России [36]. В-третьих, должны появиться новые проекты АЭС. Для атомной энергетики России предложена двухкомпонентная структура АЭ, которая в качестве первой компоненты предусматривает эволюционный прогресс технологий ВВЭР, а в качестве второй – технологии реакторов на быстрых нейтронах с легким или тяжелым теплоносителями. Исследовательские и опытно-конструкторские работы ведутся высокими темпами и прохождение технологических развилок ожидается на рубеже 2030–2040 года. Их успех обеспечит замыкание по ядерным материалам и, возможно, выжигание многих долгоживущих альфа-излучающих радионуклидов.

В этих условиях основными задачами в сфере экологической безопасности должна стать гармонизация нормативной базы в области рисков для здоровья, особенно в сфере обеспечения РБ. Пока в данной области больше деклараций, чем реальных подвижек. Решающая роль в изменении этой ситуации принадлежит радиологической общественности, а конечной целью должно стать осознание обществом необходимости взвешенного отношения к радиационным рискам. В противном случае неизбежны неверные с позиции устойчивого развития целевые ориентиры, неверно выбранные технологии и т.д. В особой степени это касается обстоятельств, которые не могут быть подтверждены практикой и относятся к далекому будущему. Соответствующий пример будет рассмотрен в следующем разделе. А пока рассмотрим несколько примеров, отражающих уровень понимания целей гармонизации в российском сообществе специалистов в области радиационной безопасности.

Пример 1. Федеральный закон от 9 января 1996 г. № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» (далее – ФЗ РБН). Этот закон явился прямым отражением тех настроений в обществе, которые господствовали после аварии на ЧАЭС. Пятью годами раньше был принят основной «Чернобыльский» закон, который определил жертвами Чернобыля несколько миллионов человек, среди которых и проживавшие на загрязненных территориях, и их еще не родившиеся дети. Однако этих пяти лет оказалось недостаточно как для изменений в восприятии радиационных рисков, так и в понимании самой необходимости этих изменений. В итоге некоторые нормы были воспроизведены в новом законодательном акте – ФЗ РБН. С тех пор среди специалистов различного уровня идут обсуждения относительно внесения изменений в ФЗ РБН. Сначала эти обсуждения концентрировались на отсутствии единообразия в рамках санитарно-эпидемиологического нормирования и на отдельных нюансах установления пределов доз. Базовый закон в этой области предусматривал порядок и полномочия в области санитарно-эпидемиологического нормирования, в рамках которых устанавливались все санитарные нормативы [37]. В отличие от него, ФЗ РБН прямо устанавливал предельные значения доз и фиксировал некоторые положения системы радиационной защиты, которая не являлась неизменной и на тот период, и в настоящее время. Она развивается на основе публикаций Международной комиссии по радиационной защите (сейчас это публикация 103 МКРЗ [25]) и фиксируется в стандартах безопасности МАГАТЭ [26]. В последующий период тематика внесения изменений в ФЗ РБН постоянно расширялась (разграничения полномочий, гармонизация с международными подходами, увязка с атомным правом, техническое регулирование, регуляторные гильотины и т. д), но количество изменений, внесенных в данный законодательный акт за 25 лет правоприменительной практики, минимально. Причина этого, по нашему мнению, в отсутствии позитивно-результативного влияния данного закона на практику обеспечения РБ в России. Соответствующие доводы, как и обращение к специалистам для его серьезного обсуждения приведены в нашей работе [38] и поддержаны в работе [39].

Пример 2. Отнесение к особым РАО [17]. Напомним, что принцип оптимизации был имплантирован в критерии отнесения к особым РАО с ограничениями на происхождение РАО (только оборонные и от аварий) и местоположение. Понятно, что данные ограничения явились следствием излишней предосторожности, а не оценок безопасности. Мы уже длительное время отстаиваем необходимость устранения этих ограничений в нормативном документе и надеемся на успех.

Пример 3. Обсуждение критериев отнесения отходов к РАО. В 2019 г. вне связи с практическими задачами, поставленными в [40], стала обсуждаться идея о необходимости снижения порога отнесения к РАО [41] до уровня неограниченного использования материалов. Мы утверждали [42] и продолжаем утверждать, что эта идея основана на надуманной предосторожности, фрагментарном и в целом неверном применении материалов международных организаций, а также радикально противоречит принципу оптимизации.

Завершая характеристику уровня понимания и решения проблем РБ человека и окружающей среды в настоящее время, позволим себе сформулировать три утверждения:

1. В АЭ и ЯТЦ не существует ни одного связанного с радиацией процесса или явления, неопределенности в оценке влияния которого на здоровье человека и состояние окружающей среды могли бы изменить общую экологическую оценку АЭ в сравнении с иными способами производства электроэнергии. Все иные виды воздействия (тепловые сбросы и др.) и неопределенности в их оценке характерны для всех видов генерации.
2. В будущем неизбежно более гармоничное отношение к рискам различной природы. Высоковероятно, что решающую роль в этом сыграет облучение в медицинских целях. Сегодняшнее доминирование медицинского облучения в структуре доз будет нарастать, а вместе с ним нарастать и массовость индивидуальных решений в пользу приемлемости радиационных рисков, связанных с процедурой. Для этого в системе восприятия рисков должны стать более весомыми следующие факты:
   – Одна, достаточно обычная процедура, например, томография, соответствует дополнительной дозе облучения в течение всей жизни при проживании вблизи АЭС.
   – Дозы облучения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в подавляющем большинстве ниже, чем полученные ими же суммарные дозы от медицинских процедур и природного фона [43].
3. Необходимость рационального позиционирования радиационного риска ставит новые и сложные задачи в данной области, в том числе в части точности идентификации малых доз облучения вследствие использования атомной энергии и эффектов их действия на фоне многократно и на порядки более высоких уровней радиационного воздействия от медицинских процедур, природных источников, как и влияния на здоровье иных факторов (канцерогены, токсины и вирусы).

Что касается общеэкологических тенденций, то на фоне ключевых трендов мировой экономики можно ожидать быструю перестройку в направлении полного жизненного цикла материалов и их рецикла (устойчивое обращение с материалами) для уменьшения количества образуемых отходов и их вовлечения в оборот. Другой несомненный тренд – декарбонизация с целями достичь углеродной нейтральности по выбросам. Материальный мир будет быстро меняться, и АЭ в него должна либо вписываться уже сейчас, либо улучшаться, чтобы вписаться (референции по ВЭ и захоронению). АЭ соответствует современным трендам декарбонизации, имеет низкие по сравнению с углем объемы отходов и выбросов. В более далекой перспективе она вписывается замыканием цикла. РБ касается скорее текущей деятельности и решения накопленных задач в конкретном временном промежутке (до конца столетия), тогда как забота о будущих поколениях – это не только собственно РБ, но и учет всего комплекса факторов вокруг деятельности в области АЭ. И чем дальше горизонт, тем больше факторов включается в рассмотрение.

В ближайшем будущем необходимо решить накопленные проблемы первого этапа, которые представлены остановленными объектами наследия, оставшимися загрязненными территориями и рудиментарными законами типа «Чернобыльского» и ФЗ РБН. Должно прийти осознание приемлемости имеющихся радиационных рисков при тех выгодах, которые приносит АЭ в контексте современной парадигмы развития и диверсификации энерготехнологий. Риски неожиданной крупной аварии на АЭС по-прежнему будут рассматриваться. И в случае, если это произойдет, АЭ будет, возможно, позиционироваться в виде минимального присутствия в энергобалансе.

3. Критерии экологичности объектов энергетики в отдаленном будущем

Эти критерии необходимо формулировать и учитывать уже сейчас, даже с пониманием того, что видение отдаленного будущего весьма условно. В рамках такого видения основными критериями могут стать: ресурсные ограничения; объем образующихся отходов в целом, а также отходов и материалов, определяющих глобальные изменения климата; объемы вредных выбросов и сбросов и иных локальных и региональных воздействий на здоровье человека и состояние окружающей среды. Естественно, что эти критерии должны относиться не только к объектам электрогенерации, но и ко всему топливно-энергетическому циклу. Также понятно, что эти экологические критерии не будут единственными, определяющими выбор энерготехнологий. Свою роль будут играть и иные мультидисциплинарные критерии, может быть, сформированные по типу прорабатываемых в проекте ИНПРО [44]. Важно, что практически по всем критериям АЭ имеет выраженные преимущества, особенно в варианте замкнутого ЯТЦ.

По нашему мнению, наличие специфического (по отношению ко всем кроме угольной энергетики) фактора – радиационного воздействия на уровнях многократно более низких, чем существующее природное облучение, – не должно становиться дискриминирующим ограничением.

Принятый на международном уровне подход к обеспечению РБ (будущие поколения должны быть защищены не хуже настоящего) реализуется у нас с определенным перегибом (дозы от захоронения РАО не должны превышать 10 мкЗв), иногда с неожиданным вниманием к дозам на отдельные органы, демографической структуре и рискам различных локализаций злокачественных новообразований [44]. Очень кратко о дозах облучения от захоронения РАО. Любое ограничение, даже в 10 мкЗв, не является проблемой на периодах в сотни и тысячи лет. Но на периодах десятков и сотен тысяч лет возникают серьезные проблемы, связанные с наличием в РАО малосорбируемых радионуклидов, в основном мягких бета-излучателей. Пути создания барьеров безопасности, гарантирующих защиту от таких радионуклидов и на таком уровне, не так очевидны, как очевидна их колоссальная стоимость. Эта стоимость будут препятствием для решений по захоронению, а, следовательно, и бременем. Бременем на поколение, отделенное от нас не на сотню тысяч лет, а на поколение, которое будет жить завтра. В этом смысле международно признанный подход (300 мкЗв/год как безопасный уровень воздействия при нормальной эволюции и 10 мЗв/год как критерий оптимизации проекта сооружения ПЗРО при альтернативном сценарии) представляется верным, а новации в этой области, в том числе в виде 10 мкЗв или ориентированные на обязательное выжигание минорных актиноидов, представляются не вполне обоснованными.

Забота о будущих поколениях должна рассматриваться не только в аспекте рисков и бремени, но и в аспекте сохранения знаний, материальной культуры, включая технологии, и возможностей (открываемых теми же знаниями и технологиями). Сохранение ядерных технологий – тоже забота о будущих поколениях и, возможно, более важная, чем обеспечение уровня в 10 мкЗв/год на тысячелетия вперед.

Охрана окружающей среды – это тоже забота о будущих поколениях, предусматривающая сохранение природных ресурсов в широком смысле слова (земля, вода, воздух, недра, биоразнообразие), и с этих позиций АЭ менее ресурсоемка. А с точки зрения материальных потоков в перспективе при грамотном проектировании и безаварийной эксплуатации материалы при ВЭ АЭС будут рециклированы, площадка станет зеленой лужайкой и останется только ограниченный объем надежно изолированных отходов.

Еще раз отметим, что мы исходим из представлений о том, что нужно будущим поколениям, а именно благоприятная окружающая среда и нетронутая/малозатронутая природа, а не нормативы в 10 мкЗв или 1000 мкЗв.

Заключение

На протяжение десятилетий благодаря и вследствие глобального понимания опасности ядерного оружия, крупных радиационных аварий, но в большей степени в силу отсутствия ясных и системных разъяснений со стороны специалистов в области радиационной безопасности и медицинской радиологии, а также в силу определенного соперничества различных модификаций ядерных технологий по критериям радиационной безопасности сформировался беспрецедентный разрыв между реальной значимостью радиационного фактора среди рисков для здоровья человека и его восприятием подавляющей частью общества.

Определенное стимулирующее влияние на изменение ситуации смогут оказать экономические или экологические обстоятельства, в том числе такие, как тяжелые экономические последствия от реализации программ отказа от атомной энергии в крупных экономиках (Германия и др.), решения по повсеместному введению платы за выбросы парниковых газов и иных экологических платежей для объектов энергетики. Можно также предположить, что ежегодные индивидуальные решения сотен миллионов граждан по приемлемости облучения от медицинских диагностических процедур в дозах, сопоставимых с дозами облучения за многие десятилетия, проживание в непосредственной близости от АЭС (порядка 1 мЗв) также будут способствовать изменению ситуации. Но для решающего шага в преодолении этого разрыва, объективной оценки ситуации в области РБ и решения поставленных и задач в текущем столетии необходима четкая и единодушная фиксация со стороны научного сообщества, а вслед за ним – и органов государственной власти, что:

- Основные проблемные вопросы науки о радиационной безопасности человека, касающиеся 100 % населения и 99 % работников, решены и актуальными задачами являются сохранение накопленных знаний и оптимизация практического контроля и мониторинга.
- Сегодня уровни реального воздействия ионизирующего излучения со стороны объектов АЭ на работников и население гарантированно исключают любые негативные эффекты, которые могут быть выявлены на фоне намного более интенсивно действующих вредных факторов, связанных с загрязнением иной природы;
- Необходима гармонизация нормативно-правовой базы в сфере РБ и закрепление радиационного фактора как одного из многих факторов, которые требуется учитывать для обеспечения устойчивого развития, и который сегодня находится в диапазоне, где его изменение даже в разы не влияет на обеспечение радиационной безопасности.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 4. P. 113–121 General issues

Radiation and Environmental Aspects of Advanced Nuclear Energy

I.I. Linge, S.S. Utkin

[1]Nuclear Safety Institute, Moscow, Russia
Contact person: Utkin Sergey S: uss@ibrae.ac.ru

ABSTRACT

The article focuses on the role of radiation criteria and its evolution in the structure of arguments underlying the establishment, operation and development of nuclear energy. It demonstrates that the dominant role of radiation criteria should be reconsidered to allow broader consideration of environmental and other factors associated with sustainable development.

Based on in-depth analysis of certain aspects relevant for the mutual development of nuclear energy and radiation and environmental safety requirements, the paper shows that fully-fledged regulatory and technological systems have been deployed to date to ensure the radiation safety of workers and the public: these systems cover all the tasks required to be addressed to limit the technogenic exposure under normal operation. At the same time, an unprecedented gap was noticed between the actual role of radiation factor across human health risks and its perception by the overwhelming part of society.

In the near future (some hundred years), urgent tasks in the field of radiation safety will be driven, on the one hand, by the need to ensure the internal consistency of the national security system addressing health risks in general, and on the other, by global processes in the world economy associated with slow growth in energy demand, rapid reduction in the share of fossil fuels in almost all sectors of the economy among the developed countries, including transport, growing general environmental trends towards material recycling and decarbonization. The study shows what should be the attitude to radiation risks so that the nuclear energy could successfully meet the requirements arising from these trends. In this regard, the paper also provides some rational interpretation of the principle suggesting that no undue burden should be imposed on future generations.

Key words: *nuclear energy, radiation safety, environmental safety, sustainable development, energy efficiency, decarbonization, future generations*

For citation: Linge II, Utkin SS. Radiation and Environmental Aspects of Advanced Nuclear Energy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):113-121.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-113-121

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. JRS Science for Policy Report. Technical assessment of nuclear energy with respect to the 'do no significant harm' criteria of Regulation (EU) 2020/852 ('Taxonomy Regulation'). Europen Commission, 2021. 383 p.
2. Climate Change - The Science (Updated May 2020). World Nuclear Association. URL: https://www.world-nuclear.org/focus/climate-change-and-nuclear-energy/climate-change-the-science.aspx (дата обращения 24.05.2021).
3. Rosatom. Nuclear Power for Sustainable Development: How nuclear power can contribute to sustainable development goals in the age of climate change challenge. https://www.rosatom.ru/upload/iblock/d68/d687667b600aca117dc06560562ea503.pdf (дата обращения 24.05.2021).
4. Адамов Е.О., Большов Л.А., Ганев И.Х., Зродников А.В. и др. Белая книга ядерной энергетики. М.: Издательство ГУП НИКИЭТ, 2001. 269 с.
5. Большов, Л.А., Линге И.И. Стратегия развития ядерной энергетики России и вопросы экологии // Атомная Энергия. 2019. Т. 127, № 6. С.303–309.
6. Велихов Е.П., Гольцев А.О., Давиденко В.Д., Ельшин А.В. и др. Приемлемость замыкания топливного цикла ядерной энергетики // ВАНТ. Сер. Термоядерный синтез, 2021, Т. 44, № 1. С. 5–12.
7. Курындин А.В., Поляков Р.М., Понизов А.В., Фелицын М.А. и др. Комплексный сравнительный анализ безопасности реализации открытого и замкнутого ядерных топливных циклов в Российской Федерации. Методология и результаты. Труды НТЦ ЯРБ. М.: ФБУ «НТЦ ЯРБ», 2021 г. 59 с.
8. Обоснование долговременной безопасности захоронения ОЯТ и РАО на 10 000 и более лет: методология и современное состояние. Препринт ИБРАЭ № IBRAE-2019-03 / Под ред. И.Л. Абалкина, Л.А. Большов, И.В. Капырин и др. 2019. 40 с.
9. Белая книга ядерной энергетики. Замкнутый ЯТЦ с быстрыми реакторами / Под ред. проф. Е.О. Адамова. М.: Изд-во АО «НИКИЭТ», 2020. 496 с.
10. Nuclear Energy Data 2020: NEA No. 7556. Nuclear energy agency organisation for economic co-operation and development, 2021. 128 p.
11. Проблемы ядерного наследия и пути их решения. Вывод из эксплуатации. Т. 3. / Под ред. Л. А. Большова, Н. П. Лаверова, И. И. Линге. М.: 2015. 316 с.
12. Стратегия развития ядерной энергетики России до 2050 года и перспективы на период до 2100 года. М.: Госкорпорация "Росатом". 2018. 62 с.
13. Radiological Impacts of Spent Nuclear Fuel Management Options: A Comparative Study. NEA OECD Report 2000. 124 p.
14. Адамов Е. О., Алексахин Р.М., Большов Л.А., Дедуль А.В. и др. Проект "ПРОРЫВ" – технологический фундамент для крупномасштабной ядерной энергетики // Известия Российской академии наук. М: Энергетика. 2015. №. 1. С. 5–13.
15. Игнатьев В. В., Кормилицын М.В., Кормилицына Л.А., Семченков Ю. М. и др. Жидкосолевой реактор для замыкания ядерного топливного цикла по всем актиноидам // Атомная Энергия. 2018. Т. 125, № 5. С. 251–255.
16. Невструева М.А., Рамзаев П.В., Моисеев А.А., Троицкая М.Н. и др. Динамика уровней загрязнения цепочки лишайники – олени – оленеводы Cs-137 и Sr-90 за 1961-1964 гг. Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины» / Под ред. Л.А. Ильина и А.С. Самойлова. М.: ФМБЦ ФМБА России, 2016. С. 70–77.
17. Особые радиоактивные отходы / Под ред. И.И. Линге. М.: Сам Полиграфист, 2015. 240 с.
18. Антипов С.В., Арутюнян Р.В., Ахунов В.Д., Богатов С.А. и др. Стратегическое планирование при выводе из эксплуатации ядерных и радиационно опасных объектов атомного флота на Северо-Западе России / Под ред. А.А. Саркисова. М.: Наука, 2011. 346 с.
19. Уткин С.С. Стратегии перевода Теченского каскада водоемов ФГУП «ПО «Маяк» в радиационно безопасное состояние // Известия РАН. Энергетика, 2016. № 5. С. 132–139.
20. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры / Под ред. Л. А. Ильина, В. А. Губанова. М.: ИздАТ. 2001. 752 с.
21. Международный чернобыльский проект: технический доклад. Оценка радиологических последствий и защитных мер. Доклад Международного консультативного комитета. Вена: МАГАТЭ, 1992. 740 с.
22. Барковский А. Н., Братилова А. А., Кормановская Т. А., Ахматдинов Р. Р. Динамика доз облучения населения Российской Федерации за период с 2003 по 2018 г. // Радиационная гигиена. 2019. Т. 12, № 4. С. 96–122.
23. Панфилов А. П. Исторические аспекты создания и развития основных объектов атомной отрасли страны. Радиационное воздействие на персонал в разные периоды времени //АНРИ. 2020. № 3. С. 3–25.
24. Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет Научного комитета ООН по действию атомной радиации 2000 года Генеральной Ассамблее ООН с научными приложениями. Том II: Эффекты (Часть 3) / Пер. с англ., под ред. Л.А. Ильина, С.П. Ярмоненко. М.: РАДЭКОН, 2002. 352 с.
25. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ): пер с англ. / Под ред. М. Ф. Киселёва и Н. К. Шандалы. М.: Изд. ПКФ Алана, 2009. 344 с.
26. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards – IAEA Safety Standards No GSR Part 3. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2014. 471p.
27. Последствия облучения для здоровья человека в результате Чернобыльской аварии. / Научное приложение D к Докладу НКДАР ООН 2008 года Генеральной Ассамблее. Нью-Йорк. 2012. 182 с.
28. Объединенная конвенция о безопасности обращения с отработавшим топливом и о безопасности обращения с радиоактивными отходами. INF-CIRC/602/Rev 5. 2014. 14 с.
29. Ильин Л. А., Книжников В. А., Княжев В.А., Коренков И.П. и др. Онкологическая «цена» тепловой и атомной электроэнергии / Под. ред. Л.А. Ильина, И.П. Коренкова. 2001. 240 с.
30. Hirschberg, S., Burgherr P., Hunt A. Accident Risks in the Energy Sector: Comparison of Damage Indicators and External Costs // Probabilistic Safety Assessment and Management. 2004. 2314-2319. DOI: 10.1007/978-0-85729-410-4_372.
31. Новиков С.М., Шашина Т.А., Додина Н.С., Кислицин В.А., Сковронская С.А., Мацюк А.В. и др. Опыт практических исследований по сравнительной оценке радиационных и химических рисков здоровью населения от воздействия факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 12. С. 1425–1431.
32. Burgherr P., Hirschberg S. Comparative risk assessment of severe accidents in the energy sector. // Energy Policy. 2014. Vol. 74. P. S45–56. DOI: 10.1016/j.enpol.2014.01.035.
33. Онищенко Г. Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А., Авалиани С.Л., Буштуева К.А. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Под ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко. М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. 408 с.
34. Российский национальный доклад: 35 лет чернобыльской аварии. Итоги и перспективы преодоления ее последствий в России. 1986–2021 / Под ред. Л. А. Большова. М.: Академ-Принт, 2021. 104 с.
35. Цебаковская Н.С., Уткин С.С., Иванов А.Ю., Сахаров В.К. и др. Лучшие зарубежные практики вывода из эксплуатации ядерных установок и реабилитации загрязненных территорий / Под ред. И.И. Линге, А.А. Абрамова. Комтехпринт, 2017. Т. 1, 2.
36. Стратегия создания пункта глубинного захоронения радиоактивных отходов. Госкорпорация «Росатом» // Радиоактивные отходы. 2018. Т. 2, № 3. С. 114–120.
37. Федеральный закон "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" от 30.03.1999 N 52-ФЗ.
38. Ведерникова М. В., Линге И. И., Панченко С. В., Стрижова С. В. и др. Актуальные вопросы внесения изменений в Федеральный закон от 9 января 1996 г. № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» / Препринт ИБРАЭ РАН, № IBRAE-2020-03. М.: ИБРАЭ РАН, 2020. 22 с.
39. Шинкарев С.М., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Барчуков В.Г. К дискуссии о внесении изменений в федеральный закон от 09.01.1996 №3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65, № 3. С.77–78. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-77-78.
40. Абрамов А. А., Дорофеев А. Н., Дерябин С. А. Развитие ЕГС РАО в рамках работ по федеральной целевой программе обеспечения ядерной и радиационной безопасности // Радиоактивные отходы. 2019. Т.1, №6. С. 8–24.
41. Иванов Е.А., Шаров Д.А., Демьяненко М.В., Шарафутдинов Р.Б., Курындин А.В. О некоторых проблемах обращения с промышленными отходами, содержащими техногенные радионуклиды // Ядерная и радиационная безопасность. 2019. Т. 3, №93. С. 3–13.
42. Абрамов А. А., Большов Л. А., Гаврилов П. М., Дорофеев А. Н. и др. Об идеях расширения системы обращения с РАО на промышленные отходы, содержащие техногенные радионуклиды // Радиоактивные отходы. 2019. Т. 4, №9. С. 6–13. DOI: 10.25283/2587-9707-2019-4-6-13.
43. Туков А. Р., Прохорова О. Н., Орлов Ю. В., Талалаева Т. Г. и др. Оценка здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС – работников атомной промышленности России и жителей Московской области // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т. 65, № 1. С. 17–21.
44. IAEA. INPRO Publications. Methodology. https://www.iaea.org/sites/default/files/20/05/inpro-publications-methodology.pdf (дата обращения 24.05.2021).
45. Иванов В.К., Чекин С.Ю., Меняйло А.Н., Максютов М.А. и др. Уровни радиологической защиты населения при реализации принципа радиационной эквивалентности: риск-ориентированный подход // Радиация и риск. Бюллетень НРЭР. 2018. №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/urovni-radiologicheskoy-zaschity-naseleniya-pri-realizatsii-printsipa-radiatsionnoy-ekvivalentnosti-risk-orientirovannyy-podhod (дата обращения 24.05.2021).

REFERENCES

1. Europen Commission Joint Research Centre. JRS Science for Policy Report. Technical Assessment of Nuclear Energy with Respect to the 'Do No Significant Harm' Criteria of Regulation (EU) 2020/852 ('Taxonomy Regulation'). JRC124193. Petten. 2021. 383 p.
2. World Nuclear Association. Climate Change - The Science. 2020 May. (cited 2021 May 24). Available from: https://www.world-nuclear.org/focus/climate-change-and-nuclear-energy/climate-change-the-science.aspx.
3. Rosatom. Nuclear Power for Sustainable Development: How Nuclear Power Can Contribute to Sustainable Development Goals in the age of Climate Change Challenge. 2019 (cited 2021 May 24). Available from: https://www.rosatom.ru/upload/iblock/d68/d687667b600aca117dc06560562ea503.pdf
4. Adamov EO, Bolshov LA, Ganev IKh, Zrodnikov AV, Kuznetsov AK, Lopatkin AV, et al. White Paper of Nuclear Power. Moscow: GUP NIKIET; 2001. 269 p. (In Russian).
5. Bolshov LA, Linge II. Development Strategy of Nuclear Energy in Russia and Environmental Issues. Atomic Energy. 2019;127;6:303-9. (In Russian).
6. Velikhov EP, Goltsev AO, Davidenko VD, Elshin AV, Kovalishin AA, Rodionova EV, et al. Acceptability of Closing the Fuel Cycle of Nuclear Energy. VANT. Ser. Thermonuclear Fusion, 2021;44;1:5-12. (In Russian).
7. Kuryndin AV, Polyakov RM, Ponizov AV, Felitsyn MA, Shapovalov AS, Sharafutdinov RB, et al. Comprehensive Comparative Analysis of The Safety of The Implementation of Open and Closed Nuclear Fuel Cycles in the Russian Federation.

Methodology and results. Proceedings of the Scientific and Technical Center for Nuclear and Radiation Safety. Moscow: STC NRS Publ., 2021. 59 p. (In Russian).
8. Abalkina IL, Bolshov LA, Linge II, Utkin SS, Saveleva EA, Svitelman VS, Utkin SS. Radioactive Waste and Spent Nuclear Fuel Deep Geological Disposal Long-Term Safety Assessment For 10 000 Years and Over: Methodology and the Current State. IBRAE Preprint No. IBRAE-2019-03. 2019. 40 p. (In Russian).
9. White Paper of Nuclear Power. Closed Nuclear Fuel Cycle with Fast Reactors. Ed. Adamov EO.Moscow, NIKIET Publ., 2020. 496 p. (In Russian).
10. Nuclear Energy Agency Organization for Economic Co-Operation and Development. Nuclear Energy Data 2020. OECD NEA. 2021. No.7556. 28 p.
11. Decommissioning. Vol. 3. Problems of Nuclear Legacy and Ways to Solve Them. Ed. Bolshov LA, Laverov NP, Linge II. Moscow Publ., 2015. 316 p. (In Russian).
12. State Corporation "Rosatom". Strategy for the Development of Nuclear Power in Russia Until 2050 and Prospects for the Period up to 2100. Moscow Publ., 2018. 62 p. (In Russian).
13. Nuclear Energy Agency Organization for Economic Co-Operation and Development. Radiological Impacts of Spent Nuclear Fuel Management Options: A Comparative Study. NEA OECD. 2000. 124 p.
14. Adamov EO, Aleksakhin RM, Bolshov LA, Dedul A.V., Orlov V.V., Pershukov V.A., et al. Breakthrough Project – Technological Basement for Large-Scale Nuclear Energy. News of the Russian Academy of Sciences. Energy. 2015;1:5-13. (In Russian).
15. Ignatiev VV, Kormilitsyn MV, Kormilitsyna LA, Semchenkov YuM, Fedorov YuS, Fainberg OC, et al. Liquid Salt Reactor for Closing the Nuclear Fuel Cycle for All Actinides. Atomnaya Energiya. 2018;125;5:251-5. (In Russian).
16. Nevstrueva MA, Ramzaev PV, Moiseev AA, Troitskaya MN, Bel'tsev DI, Ibatullin MS, et al. Dynamics of Pollution Levels in the Chain Lichens - Deer - Reindeer Herders Cs-137 and Sr-90 for 1961-1964. Selected Materials of the Bulletin of Radiation Medicine. Ed. Ilyin LA, Samoilov AS. Moscow: FMBC FMBA of Russia Publ., 2016. p.70-77. (In Russian).
17. Special Radioactive Waste. Ed. Linge II. Moscow, Sam Polygraphist Publ., 2015. 240 p. (In Russian).
18. Antipov SV, Arutyunyan RV, Akhunov VD, Bogatov SA et al. Strategic Planning During Decommissioning of Nuclear and Radiation Hazardous Facilities of the Nuclear Fleet in the North-West of Russia. Ed. Sarkisov AA. Moscow, Nauka Publ., 2011. 346 p. (In Russian).
19. Utkin SS. Strategies for Transferring the Techensky Cascade of Water Bodies of FSUE PA Mayak to a Radiation-Safe State. Izvestiya RAN. Energy. 2016;5:132-9. (In Russian).
20. Major Radiation Accidents: Consequences and Protective Measures. Ed. Ilyin LA, Gubanov VA. Moscow, IzdAT Publ., 2001.752 p.
21. IAEA International Chernobyl Project: Technical Report. Assessment of Radiological Consequences and Protective Measures. Report of the International Advisory Committee. Vienna; 1992. 740 p.
22. Barkovsky AN, Bratilova AA, Kormanovskaya TA, Akhmatdinov RR. Dynamics of Exposure Doses to the Population of the Russian Federation for the Period From 2003 to 2018. Radiation Hygiene. 2019;12;4:96-122. (In Russian).
23. Panfilov AP. Historical Aspects of Creation and Development of the Main Objects of the Atomic Industry of the Country. Radiation Impact on Personnel in Different Periods of Time. ANRI. 2020;3:3–25. (In Russian).
24. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Report of the UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2000 to the UN General Assembly with scientific annexes. Volume II: Effects (Part 3). Translation from English. Ed. Ilyin LA, Yarmonenko SP. Moscow: RADEKON Publ., 2002. 352 p. (In Russian).
25. Publication 103 of the International Commission on Radiation Protection (ICRP): Translation from English. Ed Kiselyov MF, Shandala NK. Moscow, Alana Publ., 2009. 344 p. (In Russian).
26. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards - IAEA Safety Standards No GSR Part 3. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2014. 471p.
27. Consequences of Exposure to Human Health as a Result of the Chernobyl Accident. Scientific Annex D to the 2008 UNSCEAR Report to the General Assembly. New York. 2012. 182 p.
28. Joint Convention on the Safety of Spent Fuel Management and on the Safety of Radioactive Waste Management. INFCIRC. 602. Rev 5. 2014. 14 p.
29. Ilyin LA, Knizhnikov VA, Knyazhev VA, Korenkov IP, Komleva VA, Novikova Mya, et al. Oncological Price of Thermal and Nuclear Power. Ed. Ilyin LA, Korenkov IP. 2001. 240 p. (In Russian).
30. Hirschberg, S., Burgherr P., Hunt A. Accident Risks in the Energy Sector: Comparison of Damage Indicators and External Costs. Probabilistic Safety Assessment and Management. 2004:2314-19. DOI: 10.1007 / 978-0-85729-410-4_372.
31. Novikov SM, Shashina TA, Dodina NS, Kislitsin VA, Skovronskaya SA, Matsyuk AV, et al. Practical Research Experience on the Comparative Assessment of Radiation and Chemical Risks to Public Health from the Impact of Environmental Factors. Hygiene and sanitation. 2019; 98;12:1425–31. (In Russian).
32. Burgherr P., Hirschberg S. Comparative Risk Assessment of Severe Accidents in the Energy Sector. Energy Policy. 2014;74:45-56. DOI: 10.1016/j.enpol .2014.01.035.
33. Onishchenko GG, Novikov SM, Rakhmanin YuA, Avaliani SL, Bushtueva KA. Fundamentals of Risk Assessment for Public Health when Exposed to Chemicals that Pollute the Environment. Ed. Rachmanin YuA, Onishchenko GG. Moscow: NII ECH and GOS Publ., 2002. 408 p. (In Russian).
34. Russian National Report: 35 years of the Chernobyl accident. Results and Prospects of Overcoming its Consequences in Russia. 1986-2021. Ed. Bolshov LA. Moscow, Akadem-Print Publ., 2021. 104 p. (In Russian).
35. Tsebakovskaya NS, Utkin SS, Ivanov AYu, Sakharov VK, Polunin KE. Best Foreign Practices for Decommissioning Nuclear Installations and Remediation of Contaminated Areas. Ed. Linge II, Abramov AA. Moscow, Komtekhprint Publ., 2017. Vol. 1 and 2. (In Russian).
36. State Corporation "Rosatom". Strategy for Creating a Deep Disposal Site for Radioactive Waste. Radioactive waste. Moscow. 2018;2;3:114-20. (In Russian).
37. Federal Law on the Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population Dated March 30, 1999 No 52-FZ. (In Russian).
38. Vedernikova MV, Linge II, Panchenko SV, Strizhova SV, Supotaeva OA, Utkin SS, et al. Topical Issues of Amendments to the Federal Law of January 9, 1996 No. 3-FZ On radiation safety of the population. IBRAE RAN Preprint, No. IBRAE-2020-03. Moscow: IBRAE RAN Publ., 2020. 22 p. (In Russian).
39. Shinkarev SM, Kochetkov OA, Klochkov VN, Barchukov VG. Discussion on amendments to the federal law dated 09.01.1996 No. 3-FZ On the radiation safety of the population. Med. radiology and radiation safety. 2020;65;3:77-78. DOI: 10.12737 / 1024-6177-2020-65-3-77-78. (In Russian).
40. Abramov AA, Dorofeev AN, Deryabin SA. Development of the USS RW in the Framework of the Federal Target Program for Ensuring Nuclear and Radiation Safety. Radioactive Waste. 2019;1;6:8-24. (In Russian).
41. Ivanov EA, Sharov DA, Demyanenko MV, Sharafutdinov RB, Kuryndin AV. On Some Problems of Handling Industrial Waste Containing Technogenic Radionuclides. Nuclear and Radiation Safety. 2019;3;93:3-13. (In Russian).
42. Abramov AA, Bolshov LA, Gavrilov PM, Dorofeev AN, Igin IM, Linge II, et al. On the Ideas of Expanding the System of Radioactive Waste Management to Industrial Waste Containing Technogenic Radionuclides. Radioactive Waste. 2019;4;9:6-13. DOI: 10.25283 / 2587-9707-2019-4-6-13 (In Russian).
43. Tukov AR, Prokhorova ON, Orlov YuV, Talalaeva TG, et al. Health Assessment of Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant - Workers of the Nuclear Industry in Russia And Residents of the Moscow Region. Med. Radiology and Radiation Safety. 2020;65;1:17-21. (In Russian).
44. IAEA. INPRO Publications. Methodology. Available from: https://www.iaea.org /sites/default/files/20/05/inpro-publications-methodology.pdf (cited 2021 May 24).
45. Ivanov VK, Chekin SYu, Menyailo AN, Maksyutov MA, Kasheeva PV, Lovachev SS, et al. Levels of Radiological Protection of the Population in the Implementation of the Principle of Radiation Equivalence: A Risk-Oriented Approach. Radiation and Risk. 2018;3. Available from: https://cyberleninka.ru/article/n/urovni-radiologicheskoy-zaschity-naseleniya-pri-realizatsii-printsipa-radiatsionnoy-ekvivalentnosti-risk-orientirovannyy-podhod (cited 2021 May 24). (In Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 23.12.2020. Принята к публикации: 20.01.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 23.12.2020. Accepted for publication: 20.01.2021.

КЛИНИЧЕСКОМУ ОТДЕЛУ РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России – 70 ЛЕТ

На основании приказа Министра здравоохранения СССР от 17 сентября 1951 г. № 21 на базе Института биофизики Минздрава СССР был создан Клинический отдел радиационной медицины (сектор № 9). Заведующим сектором № 9 и заведующим терапевтическим отделением назначили доктора медицинских наук, профессора Николая Александровича Куршакова. 2 февраля 1952 г. на базе сектора № 9 была открыта Клиника, организатором и руководителем которой в течение 13 лет также являлся Н.А.Куршаков. После него Клиникой последовательно руководили доктора медицинских наук В.С.Смоленский, А.И.Воробьев, А.К.Гуськова, Г.Д.Селидовкин, А.Ю.Бушманов, И.А.Галстян, В.И.Краснюк.

Клинический отдел радиационной медицины – специализированная Клиника Института биофизики Минздрава СССР (в настоящее время – ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России) была создана для: изучения состояния здоровья и оказания медицинской помощи работникам предприятий атомной промышленности, работавшим над созданием ядерной бомбы; оказания медицинской помощи в случае возникновения радиационных аварийных ситуаций, при тяжелых формах профессиональных заболеваний, при затруднениях в диагностике лучевых поражений, а также для оказания медицинской помощи с использованием новейших методов диагностики и лечения.

Основное направление работы Клинического отдела – изучение патогенеза, клиники, диагностики и лечения лучевой болезни у человека. Основные задачи: лечение больных с острой и хронической лучевой болезнью, с местными лучевыми поражениями; разработка диагностических, лечебных и профилактических технологий для работников предприятий атомной промышленности и энергетики и других радиационно опасных объектов.

В 1949 г. в структуре Клиники выделили несколько отделений. В 1952 г. в Клинический отдел входили 2 терапевтических, неврологическое и хирургическое отделения.

В Клиническом отделе работали врачи-учёные Института биофизики, средний и младший медицинский персонал Клинической больницы № 6. В 1987–2000 гг. число сотрудников Клиники доходило до 118–128 чел., среднего и младшего медицинского персонала – до 125 чел.

Первые пациенты из Челябинска-40 (г. Озерск, ПО «Маяк») стали поступать в 1949 г. В Клиническом отделе были длительно прослежены судьбы примерно 18 тыс. чел., поступивших в ПО «Маяк» в 1948–1958 гг. Кроме того, начиная с 1966 г., бывшие работники ПО «Маяк» направлялись для медицинского обследования и динамического наблюдения в специализированный стационар.

В 1949–2020 гг. в Клинический отдел поступили свыше 1 тыс. пострадавших, в том числе 864 пострадавших с клинически значимыми последствиями (ОЛБ+МЛП), в 405 аварийных ситуациях, возникших на предприятиях атомной промышленности и энергетики, на атомных подводных лодках (К-19 – 1961 г.; К-27 – 1968 г.) и на предприятиях, участвовавших в создании атомной бомбы и испытаниях атомного оружия,. В результате аварии на ЧАЭС были зафиксированы 258 случаев ОЛБ, в том числе 134 – тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести.

Именно в Клинике и её весьма редуцированных клинических подразделениях были подготовлены немногочисленные, но реальные силы для оказания медицинской помощи при различных радиационных инцидентах и авариях. Только в ней проводились систематическое обучение и тренировки аварийных бригад, был накоплен собственный и проанализирован мировой опыт оказания медицинской помощи при общих и местных лучевых поражениях у персонала и лиц из населения. Сотрудники Клиники В.И.Краснюк, Н.А.Метляева, В.М.Крылов и другие проводили проверку качества медицинского обеспечения работников основных производств; готовности медико-санитарных частей, обслуживающих АЭС, к оказанию медицинской помощи при возникновении аварийной ситуации; тренировочные учения на Чернобыльской, Нововоронежской, Белоярской, Балаковской, Кольской, Калининской и других АЭС. Специалисты Клиники совершенствовали тактику ведения предтрансплантационных и других лечебных программ с использованием тотального облучения, обращая особое внимание на радиобиологические аспекты проблемы и подготовку персонала к ведению пациентов с подавлением кроветворения различного происхождения (А.Е.Баранов и др.). В Клинике оптимизировали методы биологической оценки дозы – «дозиметрии без дозиметров» (Г.П.Груздев, Е.К.Пяткин, В.Ю.Нугис, В.Н.Покровская), совершенствовали для целей Клиники «внутреннюю» дозиметрию (А.А.Моисеев, Р.Д.Друтман, В.И.Бадьин, В.Н.Яценко, Б.А.Кухта).

Учитывая большой опыт, накопленный специалистами отдела № 2 Клинической радиационной медицины, считаем, что Минздраву России следует рассмотреть вопрос об установлении квалификации врача по специальности «Радиационная медицина». При этом полагаем, что врач любой специальности должен быть готов к адекватным действиям в условиях нештатной ситуации и – тем более – крупномасштабной радиационной аварии.

Сердечно поздравляем сотрудников отдела № 2 Клинической радиационной медицины с 70-летним юбилеем!

«РУСАТОМ ХЭЛСКЕА» ПРИСТУПИЛО К ПОДГОТОВКЕ ПЛОЩАДКИ ДЛЯ ЛОКАЛИЗАЦИИ МРТ GE HEALTHCARE НА ТЕРРИТОРИИ АО «НИИТФА»

АО «Русатом Хэлскеа» (дивизион, аккумулирующий решения Госкорпорации «Росатом» в области здравоохранения) приступило к капитальному ремонту производственной площадки на территории АО «НИИТФА» в рамках работы над проектом по созданию в России локализованного производства высокотехнологичного медицинского диагностического оборудования.

Ранее АО «Русатом Хэлскеа» и один из ведущих мировых производителей передового медицинского оборудования и цифровых решений GE Healthcare подписали соглашение о локализации в России производства трех моделей магнитно-резонансных томографов линейки Signa (Signa Creator1, Signa Explorer2, Signa Voyager3) на базе АО «НИИТФА», входящего в контур управления «Русатом Хэлскеа». Это первый проект GE Healthcare по локализации производства МРТ на территории Российской Федерации. Суммарный объем инвестиций превысит 8,5 миллионов долларов США.

Модельный ряд медицинского оборудования, которое «Русатом Хэлскеа» будет серийно производить в России, относится к самому востребованному на рынке сегменту магнитно-резонансных систем с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла.

«Уникальность площадки заключается в создании единой промышленной системы, позволяющей поддерживать и контролировать в условиях реального времени уровень жидкого гелия в магнитных системах. Также нами предусмотрена локализация ряда технологических процессов производства МРТ, выполнявшихся ранее заводами GE Healthcare в Китае и США. Производственное тестирование ряда элементов МРТ позволит существенно увеличить уровень локализации и обеспечить неизменно высокое качество выпускаемой продукции для конечных потребителей» - отметила генеральный директор «Русатом Хэлскеа» Наталья Комарова.

«В вопросе локализации наша компания занимает принципиальную позицию, которая заключается в строгом поддержании одинаково высоких стандартов качества на предприятиях по всему миру. Уверена, что за счет обширной глобальной экспертизы GE Healthcare и производственного опыта нашего российского партнера – АО «Русатом Хэлскеа» – будут созданы эффективные технологические и операционные процессы, которые позволят выпускать оборудование, отвечающее всем международным требованиям, обеспечивая им медучреждения по всей стране» - прокомментировала президент и исполнительный директор GE Healthcare в России/СНГ Елена Легезина.

Общая площадь застройки производственно–испытательного корпуса, подготовленного для выпуска указанного вида медицинского диагностического оборудования, составляет 930 м^2. Новый корпус будет способен обеспечить производство нескольких десятков магнитно-резонансных томографов в год.

При решении генерального плана учтены требования поточности технологических процессов, заложен принцип рационального размещения зданий и сооружений с целью экономного использования площадей, наименьшей протяженности автомобильных дорог и коммуникаций, максимального внедрения механизации погрузо-разгрузочных, транспортных и складских работ. «Русатом Хэлскеа» планирует завершить капитальный ремонт в декабре 2021 года с последующей валидацией и аттестацией площадки с целью запуска производства до конца 2022 года.

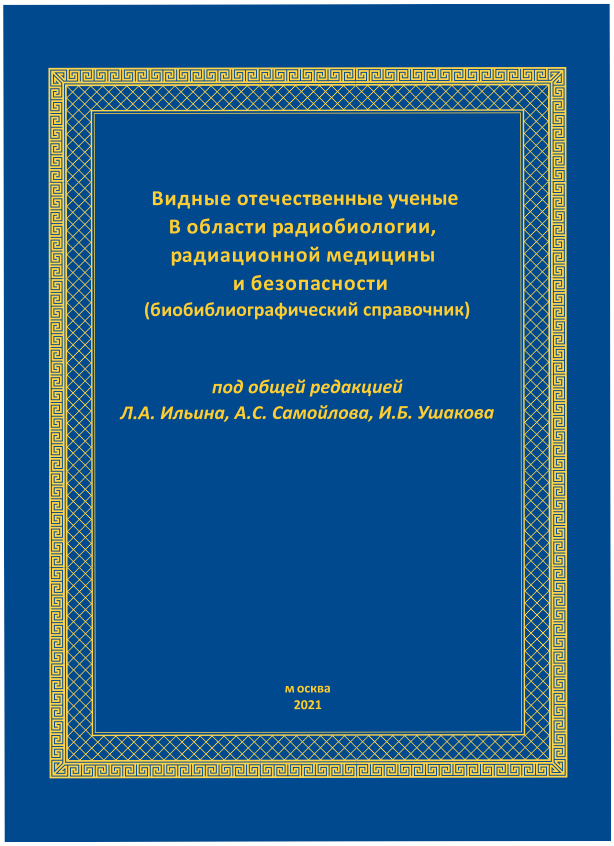
Справка:

АО «Русатом Хэлскеа» – *дивизион, аккумулирующий экспертизу Госкорпорации «Росатом» в области здравоохранения. Компания создана на базе предприятий и институтов «Росатома» с целью комплексного развития медицинских технологий в России и за рубежом. «Русатом Хэлскеа» развивается по четырем основным направлениям: комплексные решения для медицины «под ключ»; производство и поставка медицинских изотопов и радиофармпрепаратов (поставки в 50 стран мира); оборудование для диагностики и терапии; решения для ионизирующей обработки медицинской продукции.*

GE Healthcare *работает в России/ СНГ более 30 лет. Полный портфель продуктов и услуг компании позволяет обеспечивать значительную часть потребностей локального рынка в сложном медицинском оборудовании. В Москве функционирует собственный тренинг-центр компании GE Healthcare Academy, который предлагает современные управленческие решения для руководителей здравоохранения, клиническое обучение работе на диагностическом оборудовании компании, тренинги и семинары в области систем электронного здравоохранения и программы, направленные на повышение удовлетворенности пациентов. Стратегия GE Healthcare направлена на расширение присутствия во всех регионах России/ СНГ для поддержки приоритетных задач здравоохранения – повышения качества и доступности медицинского обслуживания и снижения смертности. Более подробную информацию можно получить на сайте www.gehealthcare.ru*

Пресс-служба АО "Русатом Хэлскеа"

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450



В423 Видные отечественные ученые в области радиобиологии, радиационной медицины и безопасности (Биобиблиографический справочник) / под общей редакцией Л.А. Ильина, А.С. Самойлова, И.Б. Ушакова. — М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. – 616 с.

Впервые в формате кратких научных биографий представлена алфавитно-историческая галерея видных ученых, занимавшихся медико-биологическими и физико-техническими исследованиями воздействий излучений на человека и биологические объекты. Все собранные в справочнике ученые внесли значительный вклад в решение фундаментальных и прикладных проблем обеспечения радиационной безопасности человека на протяжении 125 лет развития радиобиологии и родственных ей наук. Представлены ученые по следующим направлениям радиобиологической науки: фундаментальная (общая) радиобиология, радиобиология организма, молекулярная радиобиология, радиационная цитология, радиационные биохимия, генетика, иммунология, морфология, физиология и патофизиология, экология, нейрорадиобиология, дозиметрия в целях биомедицины, медицинская радиобиология и радиационная медицина, противолучевая защита, восстановление и реабилитация облученного организма, радиационная гигиена, радиационная эпидемиология, системы радиационной безопасности, авиакосмическая радиобиология. Научные биографии многих ученых публикуются впервые. Они снабжены уточненными по архивам сведениями и краткими списками основных научных трудов, явившимися важными вехами научного творчества. Книга предназначена для тех, кому дорога история отечественной радиобиологии, радиационной медицины и радиационной безопасности.

ISBN 978-5-905926-94-5

© Л.А. Ильин, А.С. Самойлов, И.Б. Ушаков, ответственные редакторы, 2021
© Авторы-составители, 2021
© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021