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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2021

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2021 6

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATSIONNAIA BEZOPASNOST

ЮБИЛЕЙНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ: 75 ЛЕТ НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ ЛЮДЕЙ»
16.11.2021 – 17.11.2021, Москва

Anniversary International Scientific and Practical Conference «BURNASYAN FMBC of FMBA: 75 Years on Guard of People's Health»
16.11.2021 – 17.11.2021, Moscow, Russia

16–17 ноября 2021 г. с большим успехом прошла Юбилейная международная научно-практическая конференция «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России: 75 лет на страже здоровья людей». В конференции приняли участие ведущие эксперты российского и мирового научного сообщества, которые поделились с присутствующими новейшими данными и опытом своей работы. С учетом сложной эпидемиологической обстановки конференция проходила в гибридном формате.

Поздравления в адрес Центра прислал Президент Российской Федерации Владимир Владимирович Путин. В поздравительной телеграмме, которую зачитала от его имени Руководитель ФМБА России Вероника Игоревна Скворцова, говорилось: «Создание и деятельность Центра тесно связаны с реализацией атомного проекта в нашей стране, с теми колоссальными возможностями, которые он открыл в самых разных сферах, включая здравоохранение. Сегодня ФМБЦ по праву считается современным, поистине уникальным научно-клиническим центром, лидером в высокотехнологичных областях медицины».

В свою очередь, Вероника Игоревна Скворцова, подводя итоги 75-летней работы Центра, отметила: «Сегодня ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России – это флагман в системе ФМБА России и здравоохранения страны, объединяющий научные исследования, образовательную деятельность, тесно интегрированные в клиническую практику».

В своем докладе Генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Александр Сергеевич Самойлов говорил о задачах, стоящих перед коллективом Центра, и необходимости оправдать надежды, возложенные на него руководством страны: «Работая в условиях конвергенции фундаментальных знаний и высоких технологий, мы оказываем качественную медицинскую помощь с применением собственных разработок и инноваций. Мы всегда были флагманским учреждением в своем направлении и планируем сохранить эти позиции».

Леонид Андреевич Ильин, Почетный Президент ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, академик РАН, д.м.н., профессор, бессменный руководитель учреждения в течение 40 лет, подтвердил слова коллег: «Наш Центр, будучи прародителем многих институтов, является той организацией, которая занимает достойное место в рамках замечательной российской науки».

Поздравления в видеоформате были получены от Первого заместителя Руководителя Администрации президента Российской Федерации С.В. Кириенко, от имени Правительства Российской Федерации коллектив ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России поздравил заместитель Председателя Правительства Российской Федерации Д.Н. Чернышенко. Тёплые слова в адрес Центра прозвучали от генерального директора Госкопорации «Росатом» А. Е. Лихачева, генерального директора Госкопорации «Роскосмос» Д. О. Рогозина, президента РАН А.С. Сергеева и многих других представителей федеральных государственных органов, государственных корпораций и научного сообщества.

К поздравлениям присоединились члены экипажа Международной космической станции космонавты Антон Николаевич Шкаплеров и Петр Валерьевич Дубров, с борта МКС пожелавшие коллективу Центра «новых открытий и побед» и отметившие при этом: «Центр им. А.И.Бурназяна – главное учреждение страны в области радиационной безопасности и радиационной медицины. Благодаря вашему труду мы, космонавты, надежно защищены во время полетов от опасных воздействий космической среды».

За два дня конференции в 11 виртуальных залах с докладами выступили более 270 российских и зарубежных ученых, представивших вниманию слушателей 238 докладов. В рамках 16 тематических секций были рассмотрены вопросы радиобиологии и радиационной медицины и перспективные направления защиты от радиационных поражений; представлены доклады, раскрывающие возможности радиодиагностики и радиотерапии онкологических и других заболеваний. Важной частью мероприятия стало обсуждение современных проблем донорства и трансплантации костного мозга и салидных органов, а также впечатляющих достижений в области регенеративной медицины. Эксперты подробно ответили на сложные вопросы клинических дисциплин – онкологии, урологии, реконструктивной андрологии, неврологии, нейрохирургии, офтальмологии, гепатопанкреатобилиарной хирургии и терапии и поделились успешным опытом организации профилактических мероприятий по обеспечению психофизиологической безопасности работников атомной отрасли. Не остались без внимания пути решения актуальных задач медицины катастроф и спортивной медицины, включая вопросы лечения и реабилитации пациентов с различными травмами и заболеваниями костно-суставного аппарата.

В рамках мероприятия состоялась Школа-конференция молодых ученых и специалистов «Ильинские чтения-2021», участники которой представили результаты своих научных исследований, а также проходила виртуальная выставка медицинских препаратов и оборудования ведущих отечественных и мировых производителей.

Конференция вызвала огромный интерес у научного сообщества – к онлайн-трансляции подключились 1055 уникальных участников из России и зарубежных стран. Юбилейная дата ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России стала прекрасным поводом подвести итоги многолетней плодотворной работы, ознакомиться с новейшими научными разработками и укрепить профессиональные связи. Можно не сомневаться: огромный научный и практический потенциал Центра позволит ему стоять на страже здоровья людей еще долгие годы.

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

Тезисы докладов участников конференции доступны по ссылке:
https://medradiol.fmbafmbc.ru/journal_medradiol/abstracts/2021/tezis_16-17_.pdf

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 №6

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

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.
The journal is included in the list of 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 14.12.2021. Формат 60×90/8
Печать офсетная. 15,5 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 14.12.2021. Format 60×90/8
Offset printing. 15,5 printed sheets. 1000 copies. Order 2004
Printed by SRC-FMBC.
123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 6 – 2021

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

5 **Медицинские радиологические последствия спустя 35 лет после аварии на Чернобыльской АЭС**
Иванов В.К., Ильин Л.А., Линге И.И., Кащеев В.В., Кочетков О.А., Туков А.Р., Шафранский И.Л.

10 **Методические подходы к мониторингу углерода-14 для контроля его радиационного воздействия на персонал и население**
Клочков В.Н, Кузнецова Л.И., Еремина Н.А., Кабанов Д.И., Максимов А.А., Березин С.В., Андросова А.А., Клочкова Е.В, Сурин П.П., Величко В.К.

18 **Радиационная безопасность в ядерной медицине: сообщение II. Нормативная документация**
Наркевич Б.Я.

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

26 **Анализ появления микроядер в эритроцитах и активности пролиферации клеток костного мозга после пролонгированного облучения мышей быстрыми нейтронами в низких дозах**
Москалева Е.Ю., Романцова А.Н., Семочкина Ю.П., Родина А.В., Чешигин И.В., Дегтярев А.С., Жирник А.С.

34 **Влияние качества питьевой воды на течение острой лучевой болезни у мышей**
Бычкова Т.М., Андрианова И.Е., Никитенко О.В., Ставракова Н.М., Парфенова И.М., Караулова Т.А., Гордеев А.В., Иванов А.А.

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

39 **Сравнительный анализ структуры парных корреляций между психологическими показателями в разновеликих выборках**
Косенков А.А.

45 **Психофизиологическая адаптация больного к острой лучевой болезни средней степени тяжести и острому лейкозу**
Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Давтян А.А., Сухова М.Ю., Скоробогатых Е.С., Щербатых О.В.

РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

50 **Сравнительный анализ радиогенного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями среди работников разных периодов деятельности ПО «Маяк»**
Кузнецова И.С.

57 **Анализ зависимости показателей продолжительности жизни от инкорпорации плутония-239 у работников атомной промышленности при опухолевых и неопухолевых причинах смерти**
Тельнов В.И., Лёгких И.В., Окатенко П.В.

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

63 **Современные тенденции развития таргетной радионуклидной терапии**
Воронцова М.С., Кармакова Т.А., Панкратов А.А., Каприн А.Д.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

71 **Тотальное облучения головного мозга при метастатическом поражении у больных раком молочной железы**
Балканов А.С., Метелин В.Б., Василенко И.А.

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

75 **Сопоставление результатов УЗИ, КТ и МРТ при диагностике ангиомиолипомы почки, в том числе осложнившейся развитием синдрома Вундерлиха**
Воротынцева Н.С., Гайдукова М.В.

НЕИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ

81 **Возможности локальной СВЧ-гипертермии в онкологии**
Курпешев О.К.

РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ

93 **Особенности определения мониторных доз в нейтронной терапии на циклотроне У-120**
Лисин В.А.

99 **Исследования инкорпорированного в организм человека радионуклида америция-241 с помощью раневого детектора**
Яценко В.Н., Аветисов Г.М., Взоров Д.И., Бурцев С.Л., Яценко О.В., Леонов Е.С.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

102 **Сравнительный анализ подходов к нормированию и контролю внутреннего облучения персонала**
Молоканов А.А., Кухта Б.А., Максимова Е.Ю.

111 **Гармонизация законодательных актов Российской Федерации с современными международными рекомендациями**
Кочетков О.А., Клочков В.Н., Самойлов А.С., Шандала Н.К., Панфилов А.П.

116 **Борис Павлович Белоусов, талантливый учёный-химик. Страницы биографии**
Ефимова И.Л.

ДИСКУССИЯ

119 **Феномен топливных частиц в последствиях аварии на ЧАЭС (Обзор)**
Ермилов А.П.

CONTENTS № 6 – 2021

RADIATION SAFETY

5 **Medical Radiological Consequences 35 years after the Chernobyl Accident**
Ivanov V.K., Ilyin L.A., Linge I.I., Kashcheev V.V., Kochetkov O.A., Tukov A.R., Shafransky I.L.

10 **Methodological Approaches to Measurement of Carbon-14 for Control of its Radiation Impact on the Personnel and the Public**
Klochkov V.N., Kuznetsova L.I., Eremina N.A., Kabanov D.I., Maximov A.A., Berezin S.V., Androsova A.A., Klochkova E.V., Surin P.P., Velichko V.K.

18 **Radiation Safety in Nuclear Medicine: Report II. Normative Documents**
Narkevich B.Ya.

RADIATION BIOLOGY

26 **Analysis of the Appearance of Micronuclei in the Erythrocytes and Activity of Bone Marrow Cells Proliferation after the Prolonged Low Dose Fast Neutrons Irradiation of Mice**
Moskaleva E.Yu., Romantsova A.N., Semochkina Yu.P., Rodina A.V., Cheshigin I.V., Degtyarev A.S., Zhirnik A.S.

34 **Influence of Drinking Water Quality on the Current of Acute Radiation Disease in Mice**
Bychkova T.M., Andrianova I.E., Nikitenko O.V., Stavrakova N.M., Parfenova I.M., Karaulova T.A., Gordeev A.V., Ivanov A.A.

RADIATION MEDICINE

39 **Comparative Analysis of Paired Correlations Structure Between Psychological Scales in Relation to Groups of Different Sizes**
Kosenkov A.A.

45 **Psychophysiological Adaptation of a Patient with Acute Radiated Sickness of Average Degree and Acute Leukemia**
Metlyaeva N.A., Bushmanov A.Yu., Galstyan I.A., Davtyan A.A., Sukhova M.Yu., Skorobogatykh E.S., Shcherbatykh O.V.

RADIATION EPIDEMIOLOGY

50 **Comparison of Radiation Risk of Cancer Incidence among PA Mayak Workers Hired at Different Calendar Periods**
Kuznetsova I.S.

57 **Analysis of Relation Between Lifetime Rates and Incorporation of Plutonium-239 in Atomic Production Workers Regarding Tumor and Non-Tumor Causes of Death**
Tel'nov V.I., Legkikh I.V., Okatenko P.V.

NUCLEAR MEDICINE

63 **Current Trends in Targeted Radionuclide Therapy Development**
Vorontsova M.S., Karmakova T.A., Pankratov A.A., Kaprin A.D.

RADIATION THERARY

71 **Total Brain Irradiation for Metastatic Lesions in Breast Cancer Patients**
Balkanov A.S, Metelin V.B., Vasilenko I.A.

RADIATION DIAGNOSTICS

75 **The Comparison of the Results of Ultrasound, CT and MRI in the Diagnosis of Angiomyolipoma Kidneys, Including Complicated by Development of the Syndrome Wunderlich**
Vorotyntseva N.S, Gaidukov M.V.

NON-IONIZING RADIATION

81 **Possibilities of Local Microwave Hyperthermia in Oncology**
Kurpeshev O.K.

RADIATION PHYSICS, ENGINEERING AND DOSIMETRY

93 **Determination of Monitor Doses in Neutron Therapy Using the U-120 Cyclotron**
Lisin V.A.

99 **Conducting Studies of the Am-241 Radionuclide Incorporated into the Human Body Using a Wound Detector**
Yatsenko V.N., Avetisov G.M., Vzorov D.I., Burtsev S.L., Yatsenko O.V., Leonov E.S.

GENERAL ISSUES

102 **Comparative Analysis of Approaches to Regulation and Monitoring of Workers for Internal Radiation Exposure**
Molokanov A.A., Kukhta B.F., Maksimova E.Yu.

111 **Harmonization of the Russian Federation Legislation with Current International Recommendations**
Kochetkov O.A., Klochkov V.N., Samoylov A.S., Shandala N.K., Panfilov A.P.

116 **Boris Belousov, Talented Scientific Chemist Dedication Page of Biography**
Efimova I.L.

DISCUSSION

119 **The Phenomenon of Fuel Particles in Consequences of the CHNPP Accident (Overview)**
Ermilov A.P.

Л.А. Ильин[2],В.К. Иванов[1], И.И. Линге[3], В.В. Кащеев[1], О.А. Кочетков[2], А.Р. Туков[2], И.Л. Шафранский[2]

МЕДИЦИНСКИЕ РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ СПУСТЯ 35 ЛЕТ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

[1]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск
[2]Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
[3]Институт проблем безопасного развития атомной энергетики Российской академии наук, Москва

Контактное лицо: Туков Александр Романович : atukov40@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: В статье, подготовленной по материалам заключения Российской научной комиссии по радиологической защите (РНКРЗ) при Отделении медицинских наук РАН «Оценка радиологических последствий чернобыльской аварии спустя 35 лет по данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра» (НРЭР), рассматриваются основные выводы проведенных крупномасштабных радиационно-эпидемиологических исследований.

Материал и методы: В работе используется информация НРЭР и Отраслевого регистра ФМБА России о ликвидаторах последствий аварии на ЧАЭС. При оценке избыточного относительного риска злокачественных новообразований использовался пакет статистических программ EPICURE.

Результаты работы: Подчеркивается текущий статус Национального радиационно-эпидемиологического регистра, функционирующего в настоящее время в рамках закона РФ от 30.12.2012 г. № 329-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части обеспечения учета изменений состояния здоровья отдельных категорий граждан, подвергшихся радиационному воздействию». В статье впервые в интегральном виде приводятся медицинские радиологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС для населения России. Установлено, что повышение частоты заболеваемости раком щитовидной железы за счет инкорпорированного облучения ^{131}I выявлено в когорте детей и подростков (28 856 человек), получивших в 1986 г. дозы облучения более 200 мГр. Среди взрослого населения не выявлено повышения частоты заболеваемости раком щитовидной железы. Анализ заболеваемости солидными раками на загрязненных радионуклидами территориях Брянской, Калужской, Тульской и Орловской областей не выявил повышения частоты этой патологии для детского и взрослого населения. Показано, что в когорте ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, получивших дозы облучения более 150 мГр (35 303 человека), было выявлено повышение частоты заболеваемости лейкозами в течение первых 11 лет после аварии на Чернобыльской АЭС и солидными раками по сравнению со спонтанным уровнем.

Выводы: Указывается на серьёзные ограничения, связанные с высокой степенью неопределённости в полученных персональных дозиметрических данных по ликвидаторам 1986–1987 гг., и на необходимость использования для расчёта радиационного риска суммарной дозы от всех видов облучения (профессионального, аварийного, медицинского, природного). РНКРЗ подчёркивает высокую актуальность продолжения работ по снижению неопределённости данных дозиметрии и оценке радиологических последствий Чернобыльской аварии на основе комплексного анализа данных НРЭР.

Ключевые слова: *Российская научная комиссия по радиологической защите при Отделении медицинских наук РАН, Национальный радиационно-эпидемиологический регистр, медицинские радиологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС для населения и ликвидаторов, технология RADRUE, суммарная доза облучения, медико-социальная реабилитация*

Для цитирования: Ильин Л.А., Иванов В.К., Линге И.И., Кащеев В.В., Кочетков О.А., Туков А.Р., Шафранский И.Л. Медицинские радиологические последствия спустя 35 лет после аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 6. С.5–9.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-5-9

Введение

Российская научная комиссия по радиологической защите (РНКРЗ) при Отделении медицинских наук РАН приняла заключение «Оценка радиологических последствий чернобыльской аварии спустя 35 лет по данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра». Рассмотрим основные выводы указанного заключения РНКРЗ.

НРЭР был создан в 1986 г. по инициативе академика РАН Л.А. Ильина (июнь 1986 г.) и приказа Минздрава СССР № 833-дсп от 23.06.1986 г.

В соответствии с законом Российской Федерации «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части обеспечения учета изменений состояния здоровья отдельных категорий граждан, подвергшихся радиационному воздействию» от 30.12.2012 г. № 329-ФЗ, НРЭР представляет собой государственную информационную систему персональных данных граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий, ядерных испытаний и иных радиационных катастроф и инцидентов, созданную в целях обеспечения учёта изменений состояния здоровья этих граждан в течение их жизни [1].

На 1 января 2021 г. на федеральном уровне НРЭР зарегистрированы 814202 человек, относящихся к категориям наблюдения из «Чернобыльского контингента» (табл. 1). Около половины зарегистрированных – жители загрязнённых районов Брянской, Калужской, Орловской и Тульской областей; ещё четверть – ликвидаторы (198 690 человек). Больше всего ликвидаторов зарегистрировано в Центральном, Приволжском и Южном федеральных округах (24, 19 и 16 % от общего числа ликвидаторов соответственно) [2].

Важно подчеркнуть, что НРЭР по статистической мощности значительно превосходит регистр лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, созданный в 1945 г.

Персональные данные, внесенные в базы данных НРЭР, включают информацию о результатах мониторинга изменений состояния здоровья, проводимого в регионах врачами различных специальностей. Данные об индивидуальной дозе облучения ликвидаторов заносятся в регистр в соответствии с официальной справкой, вы-

Таблица 1

Распределение зарегистрированных в НРЭР лиц из «Чернобыльского контингента» по основным категориям наблюдения
Distribution of persons from the "Chernobyl contingent" registered in the NRED by the main categories of observation

Категории наблюдения	Число зарегистрированных	% от общего числа зарегистрированных
Контингенты, включённые в регистр всего, в том числе:	814202	100.0
Ликвидаторы всего, в том числе по году въезда в зону:	198690	24,4
1986	91870	от ликвидаторов всего: 46,3
1987	64033	*32,2*
1988–1990	42787	*21,5*
Эвакуированные и выехавшие из зон радиационного воздействия	147336	18,1
Проживающие (проживавшие) на загрязненных территориях Брянской, Калужской, Орловской и Тульской областей с плотностью загрязнения по ^{137}Cs свыше 185 кБк/м^2 (5 Ки/км^2)	374416	46,0
Дети, рождённые от ликвидаторов	43884	5,4
Прочие «чернобыльские» категории	49876	6,1

данной непосредственно перед выездом из 30-км зоны. Документально подтвержденные дозы внешнего облучения имеют ~70 % ликвидаторов (141 157 человек). Для проведения радиационно-эпидемиологических исследований для лиц, проживающих на загрязненных территориях Брянской, Орловской, Калужской и Тульской областей, в регистр внесены индивидуальные реконструированные дозы облучения щитовидной железы, годовые дозы внешнего и внутреннего облучения.

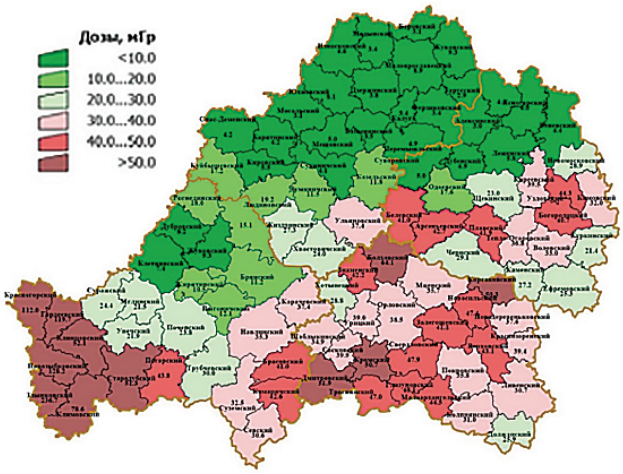


Рис. 1. Дозы облучения щитовидной железы детей и подростков 4 областей России (Брянская, Калужская, Орловская и Тульская)
Fig. 1. Doses of thyroid gland irradiation in children and adolescents in 4 regions of Russia (Bryansk, Kaluga, Oryol and Tula)

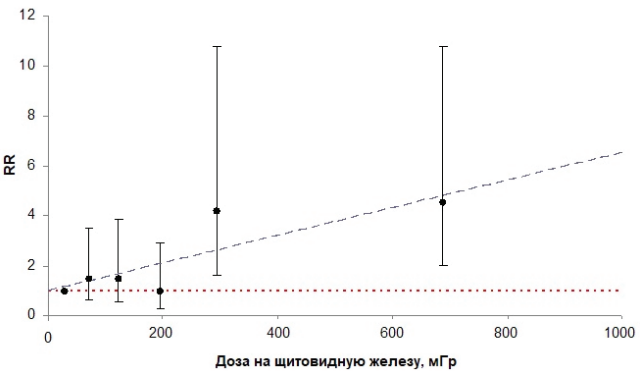


Рис. 2. Относительный риск (RR) заболеваемости раком щитовидной железы среди детей и подростков (≤17 лет) в различных дозовых группах
Fig. 2. Relative risk (RR) of thyroid cancer among children and adolescents (≤17 years) in different dose groups

НРЭР является территориально-распределённой информационной системой, включающей: единую федеральную базу данных (находящуюся в головной организации в системе НРЭР – МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России), региональные сегменты (в субъектах Российской Федерации) и ведомственные подрегистры. Единая федеральная база данных (ЕФБД) регистра включает информацию из всех 85 региональных сегментов и 4 ведомственных подрегистров (Минобороны России, МВД России, МЧС России, ФМБА России).

Основные данные радиационно-эпидемиологического анализа НРЭР по когортам населения, проживавшего и проживающего на загрязненных радионуклидами территориях Брянской, Калужской, Тульской и Орловской областей, и по ликвидаторам следующие [3, 4]:

А. Население

На рис. 1 показаны дозы облучения щитовидной железы у детей и подростков 4-х областей России (Брянской, Калужской, Орловской и Тульской). Как и следовало ожидать, наиболее высокие дозы облучения щитовидной железы получили дети и подростки юго-западных районов Брянской области.

А1. Выявлено повышение частоты заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) среди детей и подростков в 1986 г., получивших дозы облучения от инкорпорированного ^{131}I более 200 мГр (28 856 человек) по сравнению со спонтанным уровнем.

А2. Установлено, что среди детей и подростков в 1986 г., проживавших на загрязненных радионуклидами территориях и включенных в систему НРЭР, частота заболеваемости РЩЖ возросла на 20,6 % по сравнению со спонтанным уровнем (ERR/Гр=3,22; 95 % ДИ (1,56; 5,81)).

Как видно из рис. 2, в диапазоне доз облучения щитовидной железы инкорпорированным ^{131}I до 200 мГр частота заболеваемости РЩЖ у детей и подростков статистически незначимо отличается от спонтанного уровня.

А3. Среди взрослого населения загрязненных радионуклидами территорий не выявлено повышения частоты заболеваемости РЩЖ.

А4. Среди детского и взрослого населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях, с учетом полученных доз облучения не выявлено повышение частоты заболеваемости и смертности от солидных раков по сравнению со спонтанным уровнем.

А5. Полученные данные для населения загрязненных территорий были использованы рабочей группой МАГАТЭ при оценке радиационных рисков с участием НРЭР и при подготовке монографии о радиологических последствиях аварии в Фукусиме (The Fukushima Daiichi Accident, Technical Volume 4/5, Radiological Consequences, IAEA, 2015).

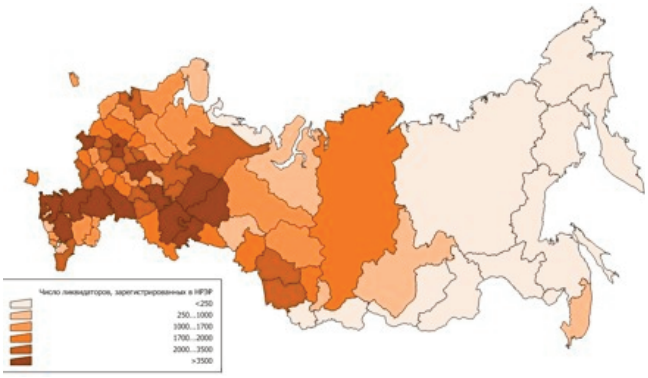


Рис. 3. Численность ликвидаторов по регионам проживания
Fig. 3. The number of liquidators by region of residence

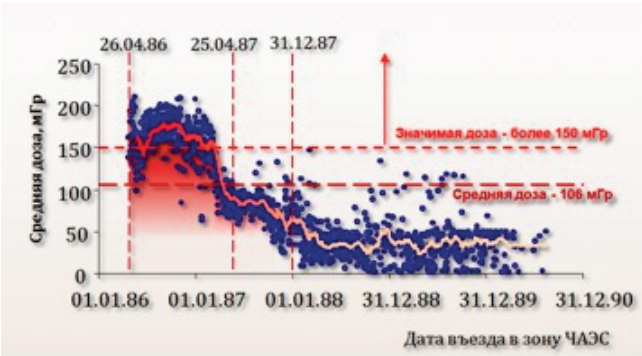


Рис. 4. Дозовые характеристики когорты ликвидаторов
Fig. 4. Dose characteristics of the cohort of liquidators

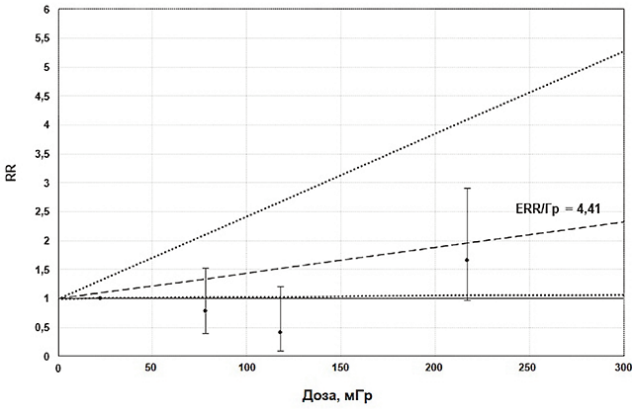


Рис. 5. Относительный радиационный риск (RR) заболеваемости ликвидаторов лейкозами для периода наблюдения 1986–1997 гг.
Fig. 5. Relative radiation risk (RR) of leukemia among liquidators for the observation period 1986–1997

Б. Ликвидаторы

В настоящее время НРЭР включает индивидуальные медико-дозиметрические данные на 198 690 участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в различных регионах Российской Федерации (рис. 3). Наибольшее число ликвидаторов проживает в Краснодарском крае (11 911 человек), Ростовской области (9 606 человек), Москве (7 197 человек), Свердловской области (5 655 человек), Волгоградской области (5 319 человек).

Относительно высокие лучевые нагрузки (дозы облучения) получили ликвидаторы, принимавшие участие в работах в 30-км зоне Чернобыльской АЭС в течение первого года после аварии (рис. 4).

Б1. Результаты эпидемиологического анализа по когорте ликвидаторов имеют серьезные ограничения, связанные с высокой степенью неопределенности в полученных персональных дозиметрических данных по ликвидаторам 1986–1987 гг. [5–7].

Крайне важно наряду с дозами облучения, обусловленными аварией на Чернобыльской АЭС, учитывать в технологии оценки возможных канцерогенных рисков лучевые нагрузки за счёт профессионального, медицинского и природного облучения. Тем более что это положение подтверждается требованиями директивных документов:

Нормы радиационной безопасности (НРБ–99) – «Суммарная доза от всех видов облучения используется для оценки радиационной обстановки и ожидаемых медицинских последствий, а также для обоснования защитных мероприятий и оценки их эффективности» [8]. Кроме того, закон «О радиационной безопасности населения от 5 декабря 1995 года (с изменениями на 19 июля 2011 года)» [9] так же гласит в статье 13. Оценка состояния радиационной безопасности п. 2. «Оценка радиационной безопасности осуществляется по следующим основным показателям: анализ доз облучения, получаемых отдельными группами населения от всех источников ионизирующего излучения». К сожалению, ни один медико-дозиметрический регистр в стане и в мире не соответствует этим требованиям.

Б2. У ликвидаторов, получивших дозы внешнего облучения более 150 мЗв (по данным Российского Регистра), в течение первых 11 лет после аварии на Чернобыльской АЭС выявлено повышение на 28,6 % частоты заболеваемости лейкозами по сравнению со спонтанным уровнем (ERR/Гр=4,41; 95 % ДИ (0,24; 14,23)). За период с 1998 г. по настоящее время статистически значимых радиационных рисков этой патологии не обнаружено.

Величина относительного риска (RR) радиационно-обусловленной заболеваемости лейкозами среди ликвидаторов в зависимости от полученных доз облучения показана на рис. 5. Из него видно, что статистически значимое повышение этой патологии зарегистрировано в дозовом диапазоне более 150 мГр.

Б3. Радиационно-эпидемиологическое исследование заболеваемости потомков первого поколения (детей) ликвидаторов показало отсутствие статистически значимых радиационных рисков.

Б4. На основании расчётных оценок среди ликвидаторов, получивших дозы внешнего облучения более 150 мЗв (35 303 человека), можно ожидать повышения на 5,2 % частоты заболеваемости солидными раками по сравнению со спонтанным уровнем (пищевода, желудка и толстой кишки – МКБ-10: С15–С16, С18–С21; трахеи, бронхов и лёгкого – МКБ-10: С33–С34) (ERR/Гр=0,62; 95 % ДИ (0,29; 0,98)). Однако при учёте доз профессионального, медицинского и природного облучения удельный вес влияния аварийного (чернобыльского) облучения будет снижен [3, 4].

В рамках радиационно-эпидемиологического анализа и с целью повышения статистической мощности исследований когорта ликвидаторов была разбита на 3 дозовые группы: до 50 мГр – контроль; 50–150 мГр; 150 мГр и более. На рис. 6 показано, что статистически значимый относительный риск повышения частоты заболеваемости ликвидаторов солидными раками может наблюдаться также в дозовой группе 150 мГр и более.

Б5. По прогнозным моделям НКДАР ООН и фактическим данным НРЭР к 2030 г. доля радиационно-обусловленной смертности ликвидаторов от онкологических заболеваний может составить 2,7 % от общего числа прогнозируемых случаев смертности. Этот показатель

Таблица 2

Распределение ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС на основе данных о дозах внешнего облучения по дозовым стратам
Distribution of liquidators of the Chernobyl accident consequences by data on external radiation doses by dose strata

Дозы ЧАЭС, мЗв			Дозы ЧАЭС+проф., мЗв		
Дозовая группа	Число ликвидаторов	Средняя доза	Дозовая группа	Число ликвидаторов	Средняя доза
0,1-4,0	2831	2,2	0,2-4,99	2544	2,25
4,1-12,0	2256	7,88	5,0-16,7	2600	9,59
12,1-33,0	2366	20,93	17,0-50,9	2629	31,64
≥33,1	2436	57,62	≥51,0	2580	87,01

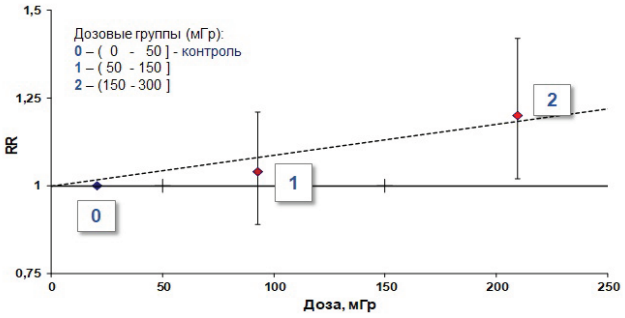


Рис. 6. Дозовая зависимость относительного риска заболеваемости ликвидаторов солидными раками
Fig. 6. Dose dependence of the relative risk of incidence of solid cancers among liquidators

будет снижен при учёте доз профессионального, медицинского и природного облучения.

Материалы НРЭР широко опубликованы в ведущих отечественных и международных научных журналах («Радиация и риск», «Медицинская радиология и радиационная безопасность», «Радиационная гигиена», «Health Physics», «Radiation and Environmental Biophysics», «Radiation Research» и др.), ряде монографий и отчётах НКДАР ООН.

Комиссия отмечает, что проведенные НРЭР крупномасштабные радиационно-эпидемиологические исследования имеют важное значение для объективной оценки медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС, развития современных технологий определения уровней радиационной безопасности населения и персонала, решения актуальных социально-экономических проблем преодоления последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

За годы, прошедшие после Чернобыльской аварии, было опубликовано большое количество работ, освещавших эту катастрофу и её последствия, медико-биологические проблемы, которые стали закономерным следствием аварии [10, 11].

РНКРЗ отмечает актуальность использования в дальнейшем технологии RADRUE как апробированного отечественного аналитического метода, широко используемого за рубежом для реконструкции доз облучения ликвидаторов для снижения уровня неопределённости индивидуальных дозиметрических данных по когорте участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, включённых в НРЭР [5–7].

Результаты, полученные в исследованиях по оценке риска возникновения радиационно-обусловленных заболеваний с использованием дозы только одного вида облучения, носят предварительный характер. Как было показано на примере Отраслевого регистра ФМБА России, одновременный учёт доз облучения персонала вследствие аварии на Чернобыльской АЭС и их лучевых нагрузок при текущем профессиональном облучении принципиально объективизирует интегральную оценку радиационного риска различных потенциальных заболеваний [12–14].

Этот регистр располагает данными о дозах внешнего облучения, полученных ликвидаторами при работе в 30км зоне ЧАЭС и о дозах профессионального облучения у 10 % ликвидаторов. В структуре суммарных доз, полученных ликвидаторами последствий аварии при работе в 30-км зоне ЧАЭС и в процессе их профессиональной деятельности, 48 % составляют дозы до 100 мЗв, 6 % ликвидаторов имеют дозы, превышающие 500 мЗв (табл. 2).

Результаты исследования с использованием информационной базы Отраслевого регистра, 85 % которого составляют ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, подтверждают положение, что расчёт эксцесса радиационного относительного радиационного риска на зиверт (ERR/Sv) на основе доз от различных видов облучения дает разные показатели риска возникновения онкологических заболеваний для солидных раков (МКБ 10: C00-C80.9). При использовании для расчёта только доз внешнего облучения, полученных при работе в 30км зоне ЧАЭС, ERR/Sv составил 0,131 95 % ДИ (– 0,93;1,19), а при суммарной дозе (ЧАЭС + профессиональная доза) ERR/Sv составил 1,127 95 % ДИ (0,13;2,12).

Таким образом, имеет место значительное (в 8,6 раза) различие в значении избыточного относительного риска на единицу дозы при использовании данных только по дозам, полученным в результате ликвидации аварии на ЧАЭС и при суммарных дозах облучения. Такая разница в величине риска заставляет задуматься о правомерности использования этих данных при оценке влияния дозы внешнего облучения на заболеваемость злокачественными новообразованиями без учёта влияния других источников радиации.

РНКРЗ подчёркивает важность дальнейшего использования результатов работы НРЭР для совершенствования системы медико-социальной реабилитации лиц, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на Чернобыльской АЭС.

Дальнейшее развитие системы НРЭР будет направлено на реализацию «Основ государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу», утвержденных Указом Президента Российской Федерации от 13.10.2018 г. № 585, в которых определено, что одной из важнейших задач государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности является «обеспечение функционирования Национального радиационно-эпидемиологического регистра и совершенствование его информационно-аналитических систем для оценки текущих и отдаленных радиологических последствий для граждан, подвергшихся воздействию радиации».

РНКРЗ подчеркивает высокую актуальность продолжения работ по снижению неопределённости дозовых нагрузок и по оценке радиологических последствий Чернобыльской аварии на основе комплексного анализа данных НРЭР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 10.08.2021. Принята к публикации: 21.09.2021.

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: 10.08.2021 Accepted for publication: 21.09.2021.

Medical Radiological Consequences after 35 Years after the Accident at the Chernobyl NPP

L.A. Ilyin[2], V.C. Ivanov[1], I.I. Linge[3], V.V. Kashcheev[1], O.A. Kochetkov[2], A.R. Tukov[2], I.L. Shafransky[2]

[1]A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia
[2]A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia
[3]Nuclear Safety Institute, Moscow, Russia

Contact person: Tukov Aleksandr Romanovich: atukov40@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: In an article prepared on the basis of the conclusion of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection (RSCRP) at the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences "Assessment of the radiological consequences of the Chernobyl accident after 35 years according to the National Radiation and Epidemiological Register" (NRER), the main conclusions of the large-scale radiation-epidemiological studies carried out.

Material and methods: The work uses information NRER – liquidators of the consequences of the Chernobyl accident and the Branch Register of FMBA of Russia – liquidators. When assessing the excess relative risk of malignant neoplasms, the EPICURE.

Results: The current status of the National Radiation and Epidemiological Register, which is currently functioning within the framework of the Law of the Russian Federation of 30.12.2012 No. 329-FZ “On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation in terms of ensuring that changes in the health status of certain categories of citizens are taken into account exposed to radiation". For the first time in an integral form, the article presents the medical radiological consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant for the population of Russia. It was found that an increase in the incidence of thyroid cancer due to incorporated exposure to ^{131}I was found in a cohort of children and adolescents (28 856 people) who received radiation doses of more than 200 mGy in 1986. There was no increase in the incidence of thyroid cancer among the adult population. Analysis of the incidence of solid cancers in the territories of the Bryansk, Kaluga, Tula and Oryol regions contaminated with radionuclides did not reveal an increase in the frequency of this pathology for children and adults. It is shown that in the cohort of liquidators of the Chernobyl accident, who received radiation doses of more than 150 mGy (35 303 people), an increase in the incidence of leukemia during the first 11 years after the accident at the Chernobyl nuclear power plant and solid cancers was revealed in comparison with the spontaneous level.

Conclusions: The article points out serious limitations associated with a high degree of uncertainty in the received personal dosimetric data on liquidators in 1986–1987. and the need to use the total dose from all types of radiation (professional, emergency, medical, natural) to calculate the radiation risk. RSCRP emphasizes the high urgency of continuing work on reducing the uncertainty of dosimetry data and assessing the radiological consequences of the Chernobyl accident based on a comprehensive analysis of the NRER data.

Key words: *Russian Scientific Commission on Radiological Protection, National Radiation and Epidemiological Register, Chernobyl Accident, medical radiological consequences, RADRUE technology, total radiation dose, medical and social rehabilitation*

For citation: Ilyin LA, Ivanov VK, Linge II, Kashcheev VV, Kochetkov OA, Tukov AR, Shafransky IL. Medical Radiological Consequences 35 years after the Chernobyl Accident. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):5-9.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-5-9

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части обеспечения учета изменений состояния здоровья отдельных категорий граждан, подвергшихся радиационному воздействию: Федеральный закон от 30.12.2012 г. № 329-ФЗ. https://www.consultant.ru.
2. 35 лет чернобыльской аварии. Итоги и перспективы преодоления ее последствий в России. 1986–2021: Российский национальный доклад / Под ред. Большова. Л.А. М.: Академ-Принт, 2021. 104 с.
3. Иванов В.К., Максютов М.А., Туманов К.А. и др. 35-летний опыт функционирования НРЭР как государственной информационной системы мониторинга радиологических последствий чернобыльской катастрофы // Радиация и риск. 2021. Т.30, № 1. С. 7–39.
4. Иванов В.К., Кащеев В.В., Чекин С.Ю., Максютов М.А. и др. Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди населения регионов России, загрязнённых радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск. 2021. Т.30, № 1. С. 131–146.
5. Крючков В.П. Радиационно-дозиметрические аспекты ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. М.: ИздАТ, 2011, 252 с.
6. Ильин Л.А., Крючков В.П., Осанов Д.П., Павлов Д.А. Уровни облучения участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии в 1986-1987 гг. и верификация дозиметрических данных. //Радиационная биология. Радиоэкология 1995. Т.35, № 6. С. 803-828.
7. Ильичев С.В., Кочетков О.А., Крючков В.П., Мазурик В.К., Носовский А.В., Павлов Д.А. и др. Ретроспективная дозиметрия участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. Крючкова В.П., Носовского А.В. Киев: Седа-Стиль, 1996. 234 с.
8. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99): Гигиенические нормативы. М.: Центр санитарно-эпидемиологического нормирования, гигиенической сертификации и экспертизы Минздрава России. 1999. 116 с.
9. О радиационной безопасности населения: Федеральный закон от 9 января 1996 г. N 3-ФЗ. http://base.garant.ru/10108778/.
10. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. М.: ALARA Limited. 1994, 448 с.
11. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. Изд. 2-е. М.: ALARA Limited. 1996. 494 с.
12. Туков А.Р., Шафранский И.Л., Бирюков А.П., Фомин А.А. и др. Сравнительный анализ риска при радиационно-эпидемиологическом исследовании лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, с использованием различных видов облучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т.60, № 6. С. 27–33.
13. Туков А.Р., Бирюков А.П., Шафранский И.Л. Безопасна ли радиационная безопасность? // Радиация и риск. 2018. Т.27, № 2. С. 7–19.
14. Туков А.Р., Бирюков А.П., Шафранский И.Л., Прохорова О.Н. Оценка радиационной безопасности требует корректных эпидемиологических данных. // Ядерная и радиационная безопасность. 2019. № 4. С. 22–28.

REFERENCES

1. On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation to Ensure that the Changes in the Health Status of Certain Categories of Citizens Exposed to Radiation Are Taken into Account. Federal Law of 30.12.2012 No. 329-FZ. https://www.consultant.ru. (In Russian.).
2. 35 Years of the Chernobyl Accident. Results and Prospects of Overcoming its Consequences In Russiania. 1986–2021. Russian National Report. Ed. Bolshov L.A. Moscow, Akadem-Print Publ., 2021. 104 p. (In Russian.).
3. Ivanov V.K., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., et al. 35-Year Experience of NRER Functioning as a State Information System for Monitoring the Radiological Consequences of the Chernobyl Disaster. Radiation and Risk. 2021;30;1:7–39. (In Russian.).
4. Ivanov V.K., Kashcheyev V.V., Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., et al. Assessment of Radiation Risks of Malignant Neoplasms among the Population of Russian Regions Contaminated with Radionuclides as a Result of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. Radiation and Risk. 2021;30;1:131–146. (In Russian.).
5. Kryuchkov V.P. Radiation and Dosimetric Aspects of Liquidation of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. Moscow, IzdAT Publ., 2011. 252 p. (In Russian.).
6. Ilyin L.A., Kryuchkov V.P., Osanov D.P., Pavlov D.A. Exposure Levels of the Participants in the Liquidation of the Consequences of the Chernobyl Accident in 1986-1987. and Verification of Dosimetry Data. Radiation Biology. Radioecology 1995;35;6:803-828. (In Russian.).
7. Ilyichev S.V., Kochetkov O.A., Kryuchkov V.P., Mazurik V.K., Nosovskiy A.V., Pavlov D.A., et al. Retrospective Dosimetry of Participants in the Liquidation of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. Ed. Kryuchkova V.P., Nosovskiy A.V. Kiev, Seda-Stil Publ., 1996. 234 p. (In Russian.).
8. Standards of Radiation Safety (NRB-99): Hygienic Standards. Moscow Publ., 1999. 116 p. (In Russian.).
9. On the Radiation Safety of the Population. Federal Law of January 9, 1996 N 3-FZ. http://base.garant.ru/10108778/. (In Russian.).
10. Ilyin L.A. Realities and Myths of Chernobyl. Moscow, ALARA Limited Publ., 1994, 448 p. (In Russian.).
11. Ilyin L.A. Realities and Myths of Chernobyl. Ed. 2-e. Moscow, ALARA Limited Publ., 1996.494 p. (In Russian.).
12. Tukov A.R., Shafranskiy I.L., Biryukov A.P., Fomin A.A. Comparative Analysis of the Risk in the Radiation-Epidemiological Study of Persons Who Took Part in the Elimination of the Consequences of the Chernobyl Accident, Using Various Types of Radiation. Honey. Medical Radiology and Radiation Safety. 2015;60;6:27–33 (In Russian.).
13. Tukov A.R., Biryukov A.P., Shafranskiy I.L. Is Radiation Safety Safe? Radiation and Risk. 2018;27;2:7–19 (In Russian.).
14. Tukov A.R., Biryukov A.P., Shafranskiy I.L., Prokhorova O.N. Radiation Safety Assessment Requires Correct Epidemiological Data. Nuclear and Radiation Safety. 2019;4:22–28. (In Russian.).

В.Н. Клочков, Л.И. Кузнецова, Н.А. Еремина, Д.И. Кабанов, А.А. Максимов, С.В. Березин, А.А. Андросова, Е.В. Клочкова, П.П. Сурин, В.К. Величко

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К МОНИТОРИНГУ УГЛЕРОДА-14 ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЕГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПЕРСОНАЛ И НАСЕЛЕНИЕ

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

Контактное лицо: Клочков Владимир Николаевич: vnklochkov22@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ современной нормативно-методической базы по мониторингу дозы облучения персонала и населения, проживающего в зоне наблюдения АЭС, за счет поступления ^{14}C. Определение наиболее информативных методов контроля радиационного воздействия ^{14}C на человека.

Материал и методы: Выполнен анализ научной литературы по радиационному воздействию ^{14}C природного происхождения, ^{14}C, поступившего в природную среду в результате испытаний ядерного оружия, и ^{14}C, поступающего в рабочие помещения и зону наблюдения АЭС. Обобщены представленные в материалах МКРЗ, МАГАТЭ и НКДАР ООН дозовые коэффициенты и другие радиационные характеристики ^{14}C.

Результаты: По данным НКДАР ООН, годовая дозовая нагрузка, обусловленная глобальным ^{14}C, является наибольшей (около 80 %) среди дозовых нагрузок, создаваемых четырьмя важнейшими естественными космогенными радионуклидами: ^{3}H (0,01 мкЗв/год), ^{7}Be (3,0 мкЗв/год), ^{14}C (12 мкЗв/год) и ^{24}Na (0,2 мкЗв/год). Для ^{14}C основным является алиментарный путь поступления, при котором этот радионуклид поступает в организм человека в составе пищевых продуктов. Годовая доза, обусловленная этим видом поступления глобального ^{14}C, может достигать 40 мкЗв. Аэрогенный (воздушный) путь поступления глобального ^{14}C в организм человека создает годовую дозу не более 1 мкЗв.

Для оценки дозы облучения персонала АЭС и населения, проживающего в зоне наблюдения, наиболее информативными являются методы определения содержания ^{14}C в плодородном слое почвы, в растительности и продуктах питания.

Выводы: При работе АЭС в природную среду в пределах зоны наблюдения поступает значительное количество ^{14}C, приводящее к дозе облучения населения, превышающей дозу от воздействия глобального ^{14}C. Наиболее информативными объектами, характеризующими содержание техногенного ^{14}C в зоне наблюдения АЭС, являются плодородный слой грунта (гумус) и растительность. Метод жидкостной сцинтилляционной спектрометрии, включающий пробоподготовку путем сжигания проб в кислороде с улавливанием образующегося углекислого газа и переводом его в состав органического растворителя, является в настоящее время наиболее технологически приемлемым для массового контроля содержания ^{14}C в пробах плодородного грунта и растительности.

Ключевые слова: *радиационная безопасность, углерод-14, методы мониторинга, доза внутреннего облучения, почва, растительность*

Для цитирования: Клочков В.Н, Кузнецова Л.И., Еремина Н.А., Кабанов Д.И., Максимов А.А., Березин С.В., Андросова А.А., Клочкова Е.В, Сурин П.П., Величко В.К. Методические подходы к мониторингу углерода-14 для контроля его радиационного воздействия на персонал и население // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 6. С.10–17.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-10-17

Введение

Углерод является основой жизни на Земле. Он участвует в большинстве биологических, биохимических и биогеохимических процессов и является основой всей органической материи: содержание углерода в молекулах белков составляет около 52 %, в молекулах ДНК и РНК – около 37 % [1].

Природный углерод содержит три изотопа. Два из них ^{12}C и ^{13}C являются стабильными, которые в естественной смеси изотопов углерода составляют 98,892 % и 1,108 % соответственно. Радиоактивный изотоп ^{14}C (радиоуглерод) составляет около 10^{-10} % по массе [2]. Природный ^{14}C образуется в верхних слоях тропосферы и стратосферы в результате поглощения тепловых нейтронов атомами ^{14}N, которые в свою очередь являются результатом взаимодействия космических лучей и вещества атмосферы [2].

^{14}C имеет период полураспада $5{,}73 \cdot 10^{3}$ лет. В результате бета-распада образуется стабильный нуклид ^{14}N. Выделяемая при распаде энергия равна 156,5 кэВ. Максимальная энергия бета-частиц составляет 155 кэВ, средняя энергия – 45 кэВ. Гамма-излучение отсутствует.

Максимальный пробег бета-частиц в воде и биологической ткани составляет 380 мкм, средний пробег равен ~ 50 мкм, что сопоставимо с размерами большинства биологических клеток. Это означает, что при распаде атома ^{14}C, находящегося в биологической ткани, вся энергия бета-частиц поглощается в одной-двух клетках. При распаде атома ^{14}C в межклеточной жидкости бета-частица может и не достичь биологической клетки. Указанные особенности распада ^{14}C приводят к крайней пространственной неравномерности распределения поглощенной энергии ионизирующего излучения, что накладывает ограничения на применение классических дозиметрических подходов для определения дозы облучения биологических тканей. Для дозиметрии ^{14}C целесообразно применять микродозиметрические подходы, в частности, предложенные В.И. Ивановым и В.Н. Лысцовым [3] и успешно применяемые в аналогичной ситуации для дозиметрии ^{3}H [4].

Углерод постоянно участвует в обменных процессах в атмосфере, биосфере (растительность, в первую очередь леса), почве (гумус), в осадочных материалах (торф, карбонаты), в поверхностных и глубинных водах океанов. В результате этих сложных обменных процессов равновесное количество природного ^{14}C в атмосфере остается постоянным на уровне $(1{,}4 – 2{,}2) \cdot 10^{17}$ Бк [5, 6].

Техногенный радиоуглерод

Мощным источником образования радиоуглерода явились испытания ядерного оружия в 1950–1980 гг., в результате которых количество ^{14}C в природной среде значительно возросло.

Максимальная удельная активность техногенного ^{14}C в атмосфере зарегистрирована в 1965 г., когда его уровень превысил естественный фон примерно в два раза – до 400 Бк/кг [7]. После прекращения испытаний ядерного оружия в атмосфере содержание ^{14}C постоянно снижается и в настоящее время составляет около 238 Бк/кг [8]. Такой быстрый процесс самоочищения атмосферы обусловлен,

Таблица 1

Медианные значения средних годовых удельных показателей выбросов ^{14}C [11, 14–16]
Median values of average annual specific emission indicators ^{14}C [11, 14–16]

Тип реактора	Медианное значение средних годовых удельных показателей выбросов Бк/(ГВт·ч)	Ориентировочное значение выброса, Бк/год для реактора мощностью 1 ГВт(эл.)	Ориентировочная объемная активность ^{14}C в воздухе, выбрасываемом через вентиляционную трубу, Бк/м^3 *
GCR – газоохлаждаемый реактор	$0{,}56\cdot10^9$	$4{,}9\cdot10^{12}$	1100
РБМК – канальный уран-графитовый реактор		$(0{,}6 – 4)\cdot10^{12}$	160 – 1000
AGR – улучшенный реактор с газовым охлаждением	$0{,}16\cdot10^9$	$1{,}4\cdot10^{12}$	320
LWGR – графито-водный ядерный реактор	$0{,}15\cdot10^9$	$1{,}3\cdot10^{12}$	300
BWR – корпусной кипящий реактор	$0{,}06\cdot10^9$	$0{,}5\cdot10^{12}$	120
ВВЭР – водо-водяной реактор	$0{,}05\cdot10^9$	$0{,}4\cdot10^{12}$	100
PHWR – тяжеловодный ядерный реактор	$0{,}04\cdot10^9$	$0{,}3\cdot10^{12}$	80
PWR – водо-водяной ядерный реактор	$0{,}02\cdot10^9$	$0{,}2\cdot10^{12}$	40
FBR – реактор-размножитель на быстрых нейтронах	$0{,}01\cdot10^9$	$0{,}1\cdot10^{12}$	20

Примечание: *–При расчете принят объем выбрасываемого через вентиляционную трубу воздуха $0{,}5\cdot10^6$ м^3/ч

в первую очередь, интенсивным массообменом с мировым океаном, а также разбавлением углекислого газа, содержащегося в атмосфере, углекислым газом, образующимся при сжигании ископаемого топлива (уголь, нефть, газ и др.), в котором радиоактивный ^{14}C почти полностью распался. Объемная активность глобального ^{14}C в воздухе равна 0,04 Бк/м^3.

В настоящее время основным источником техногенного ^{14}C является ядерная энергетика. Этот нуклид образуется в активной зоне ядерных реакторов любого типа, где существуют мощные потоки нейтронов, которые взаимодействуют с материалами конструкций реактора, с веществом теплоносителя, замедлителя, топлива и имеющимися в них примесями по реакциям: ^{14}N (n, p) ^{14}C; ^{17}O (n, α) ^{14}C; ^{13}C (n, γ) ^{14}C; ^{235}U (n, f) ^{14}C (тройное деление урана-235 в топливе) [9]. По данным IRSN [8], интенсивность образования ^{14}C зависит от спектра и потока нейтронов, от сечения, взаимодействия и концентрации следующих элементов-мишеней: уран, плутоний, азот и кислород.

Образовавшийся в активной зоне ^{14}C выделяется из теплоносителя первого контура в газообразной форме в виде диоксида углерода (CO_2), оксида углерода (CO), метана (CH_4) и в конечном итоге выбрасывается через систему вентиляции. Возможен выход ^{14}C в окружающую среду в составе сбросов в виде растворенного в воде диоксида углерода или в виде растворенных карбонатов.

По разным оценкам, интенсивность годового образования ^{14}C для легководного реактора (под давлением или с кипящей водой) составляет от 0,5 до $1{,}9\cdot10^{12}$ Бк/ГВт·год, при этом имеются сведения, что в воде первого контура ^{14}C, главным образом, принимает органические формы, в основном в виде метана [8, 10], который в атмосфере в результате взаимодействия с окислами азота и кислородом постепенно окисляется до углекислого газа. Метан, как легкий газ, также достаточно быстро переносится в верхние слои атмосферы. Таким образом, химический состав соединений ^{14}C, выделяемых в атмосферный воздух в составе выброса АЭС, может быть разнообразным, хотя наиболее устойчивой формой является углекислый газ.

Суммарный выброс ^{14}C в результате деятельности АЭС мира за период их функционирования (1955 – 2016 гг.) составил около 10^{16} Бк, что формирует не более 1 % интегральной активности ^{14}C в атмосфере [11].

Годовой удельный выброс ^{14}C на единицу произведенной энергии различен для АЭС с разными типами реакторных установок. По этому показателю АЭС располагаются в следующей последовательности: GCR > AGR > LWGR(РБМК) > BWR > PHWR > PWR(ВВЭР) [11 – 13]. Обобщение средних годовых удельных показателей выбросов ^{14}C для реакторов различных типов за период с 1995 по 2016 гг. [11–16] позволило получить приведенные в табл. 1 значения среднего выброса на единицу произведенной электроэнергии.

Поскольку радионуклид ^{14}C поступает с АЭС в окружающую среду в основном с выбросом в виде газов, представляется интересным оценить ориентировочную объемную активность ^{14}C в воздухе в вентиляционной трубе АЭС. Приняв ориентировочно объем выбрасываемого через вентиляционную трубу воздуха для энергоблока мощностью 1 ГВт равным $0{,}5\cdot10^6$ м^3/час, получили оценки среднегодовой объемной активности воздуха, приведенные в четвертом столбце табл. 1.

Сопоставление результатов данной оценки с указанной выше объемной активностью природного ^{14}C в атмосферном воздухе (0,04 Бк/м^3) и с установленной НРБ-99/2009 [17] допустимой среднегодовой объемной активностью ^{14}C в атмосферном воздухе для населения (55 Бк/м^3) показывает, что с учетом многократного разбавления выбрасываемого из трубы воздуха маловероятно достижение в какой-либо точке зоны наблюдения вокруг АЭС объемной активности ^{14}C, приводящей к значимой дозе ингаляционного поступления радионуклида в организм человека. В статье [16] приведены измеренные значения объемной активности ^{14}C в вентиляционных трубах Смоленской, Ленинградской, Курской и Билибинской АЭС: минимальное значение 24 Бк/м^3, максимальное – 3900 Бк/м^3, что подтверждает обоснованность наших оценок. При этом показано, что объемная активность ^{14}C в атмосферном воздухе в критических точках местности не превышает 2,7 Бк/м^3. Таким образом, опубликованные результаты исследований свидетельствуют о быстром рассеянии ^{14}C в атмосфере, что приводит к малой значимости ингаляционного поступления ^{14}C в организм лиц из населения, проживающих в зоне наблюдения.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 08.07.2015 № 1316-р [18] радионуклид ^{14}C от-

Таблица 2

Дозовые коэффициенты, пределы годового поступления и допустимая среднегодовая объемная активность соединений ^{14}C [17, 20]
Dose coefficients, limits of annual intake and permissible average annual volume activity of compounds ^{14}C [17, 20]

	Публикация 134 МКРЗ [20]	НРБ-99/2009 [17]		
	Дозовый коэффициент, Зв/Бк	Дозовый коэффициент, Зв/Бк	Предел годового поступления с воздухом, Бк/год	Допустимая среднегодовая объемная активность воздуха, Бк/м^3
Вдыхание газов или паров				
		Для персонала		
Оксид углерода (CO)	$1{,}8\cdot10^{-12}$	$8{,}0\cdot10^{-13}$	$2{,}5\cdot10^{10}$	$1{,}0\cdot10^{7}$
Диоксид углерода (CO_2)	$1{,}3\cdot10^{-11}$	$6{,}2\cdot10^{-12}$	$3{,}2\cdot10^{9}$	$1{,}3\cdot10^{6}$
Метан (CH_4)	$5{,}1\cdot10^{-14}$			
Неопределенные	$1{,}7\cdot10^{-10}$			
Элементарный углерод		$5{,}8\cdot10^{-10}$	$3{,}4\cdot10^{7}$	$1{,}4\cdot10^{4}$
Вдыхаемые твердые частицы (аэрозоли с АМАД 5 мкм)				
Тип F, карбонат бария	$1{,}3\cdot10^{-11}$			
Тип F	$1{,}1\cdot10^{-10}$			
Тип M, все неопределенные соединения	$5{,}8\cdot10^{-10}$			
Тип S, элементарный углерод, тритид углерода	$6{,}7\cdot10^{-9}$			
Для населения				
Поступление с воздухом		$2{,}5\cdot10^{-9}$ (критическая группа – дети в возрасте 12–17 лет)	$4{,}0\cdot10^{5}$	$5{,}5\cdot10^{1}$
Поступление с пищей, все химические формы	$1{,}6\cdot10^{-10}$	$1{,}6\cdot10^{-9}$ (критическая группа – дети в возрасте 1–2 года)	$6{,}3\cdot10^{5}$	

Примечание: АМАД – аэрозольный медианный активностный диаметр

несен к числу нуклидов, содержание которых должно обязательно контролироваться в атмосферном воздухе и в водных объектах. Согласно результатам радиационно-технических обследований, проведенных на АЭС России, ^{14}C входит в число пятнадцати радионуклидов, определяющих не менее 99 % дозы облучения критической группы населения от источников выбросов АЭС [19].

Воздействие радиоуглерода на человека

Научные данные, характеризующие биологические процессы при поступлении ^{14}C в организм человека и животных, обобщены в Публикации 134 МКРЗ [20].

Ингаляционный путь воздействия оксида углерода, диоксида углерода и метана имеет следующие характеристики.

Оксид углерода. Угарный газ легко проникает через мембраны газообмена. Хотя угарный газ имеет низкую растворимость в биологических жидкостях, после поглощения в легочной циркуляции он связывает молекулы гемоглобина в красных кровяных клетках. При поступлении угарного газа происходит эффективное поглощение 40 % вдыхаемой активности в дыхательных путях с мгновенным поглощением. Предполагается, что ^{14}C-карбоксигемоглобин задерживает и высвобождает ^{14}C в окружающую среду через легкие с биологическим периодом полувыведения 200 мин.

Диоксид углерода. Выведение в окружающую среду углекислого газа, поступающего в кровь в результате метаболизма углерода в тканях, является одной из основных функций дыхательной системы. Из-за очень высокой растворимости диоксида углерода и связанного с ним бикарбоната иона в тканевых жидкостях, углекислый газ проникает через альвеолярную мембрану в 20 раз быстрее, чем кислород. Поэтому, несмотря на чистый приток диоксида углерода в альвеолярное пространство, вдыхание радиоактивного CO_2 быстро уравновешивается диоксидом/бикарбонатом, выводимыми из организма через кровь. Исходя из этого, для диоксида углерода предполагается, что 100 % его задерживается в дыхательных путях с мгновенным поглощением.

Метан. Для метана предполагается, что в дыхательных путях мгновенно поглощается 0,3 % от поступившего количества.

Пероральное поступление с пищей и жидкостями Поглощение углерода из желудочно-кишечного тракта сильно зависит от его химической формы. В Публикации 30 МКРЗ [21] дана рекомендация, чтобы в отсутствие конкретной информации об органических соединениях, содержащих радиоактивные изотопы углерода, считать, что они полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте, и эта рекомендация сохраняется для всех химических форм углерода.

В табл. 2 обобщены значения дозовых коэффициентов и пределов поступления ^{14}C, представленные в Публикации 134 МКРЗ [20] и в НРБ-99/2009 [17].

Как видно из табл. 2, в результате обобщения накопленных знаний о радиационных и радиобиологических характеристиках ^{14}C в международных и российских нормативных документах установлены дозовые коэффициенты, необходимые для оценки дозы внутреннего облучения. Расхождения в значениях дозовых коэффициентов в российских и международных документах обусловлены, главным образом, различием в определении критических групп населения и путей поступления радионуклида в организм.

Таблица 3

Поступление и выведение углерода из организма взрослого мужчины
Intake and excretion of carbon from the body of an adult male

Поступление: 300 г в сутки [24]				
Выведение:				
Выделяемая среда	Выдыхаемый воздух	Моча	Кал	Остальное
Выведение углерода, г в сутки [24]	270	5,0	7,0	18
Выведение природного ^{14}C, Бк в сутки (расчет)	71	1,2	1,7	4,2
Условие отбора пробы для достижения содержания в пробе 1 Бк глобального ^{14}C (расчет)	Объем воздуха, выдыхаемого не менее чем за 20 минут	Суточное количество	Суточное количество	Нет возможности сбора пробы

По данным НКДАР ООН, содержание ^{14}C в организме человека составляет порядка 2700 Бк. Обусловленная ^{14}C дозовая нагрузка является наибольшей (около 80 %) среди дозовых нагрузок, создаваемых четырьмя важнейшими естественными космогенными радионуклидами: ^{3}H (0,01 мкЗв/год), ^{7}Be (3,0 мкЗв/год), ^{14}C (12 мкЗв/год) и ^{24}Na (0,2 мкЗв/год) [22, 23].

Используя приведенные выше данные, можно оценить значимость различных путей поступления глобального радиоактивного углерода в организм человека.

1. Основным является алиментарный путь, при котором этот радионуклид поступает в организм в составе пищевых продуктов. Первоначально радионуклид ^{14}C инкорпорируется в биомассу растений путем фотосинтеза из углекислого газа, затем из биомассы растений переходит в биомассу животных и далее по пищевым цепочкам из растительных и животноводческих продуктов поступает в организм человека. Ежедневно с пищевыми продуктами в организм условного человека поступает 300 г углерода [24], т.е. 109,5 кг/год, что с учетом приведенного в НРБ-99/2009 дозового коэффициента $1{,}6\cdot10^{-9}$ Зв/Бк (см. выше в табл. 2) приводит к значению эффективной дозы 40 мкЗв/год. Сопоставление этого значения с оценкой дозы в отчете НКДАР ООН [22] показывает, что приведенный в НРБ-99/2009 дозовый коэффициент $1{,}6\cdot10^{-9}$ Зв/Бк установлен для критической группы населения «дети в возрасте 1 – 2 года». Вследствие этого он имеет консервативный запас не менее 3 раз.
2. Аэрогенный (воздушный) путь поступления глобального ^{14}C в организм человека не имеет сколько-нибудь значимого значения, так как за год человек пропускает через легкие около $8{,}1\cdot10^{3}$ м^3 воздуха [17], в котором содержится около 4,8 кг углекислого газа (1,3 кг углерода), что составляет около 1,2 % от поступившего с пищей. Используя приведенный в НРБ-99/2009 [17] дозовый коэффициент поступления для углекислого газа, получим эффективную дозу 0,75 мкЗв/год.

Однако следует отметить, что полученные в пп. 1) и 2) оценки дозы относятся к глобальному ^{14}C. Необходимо учитывать, что население, проживающее в зоне наблюдения атомной станции, постоянно дышит воздухом с повышенным содержанием ^{14}C. При этом пищевые продукты местного производства составляют лишь часть рациона питания. С учетом этого фактора соотношение между дозами за счет перорального и ингаляционного поступления может измениться в сторону увеличения вклада ингаляционного поступления ^{14}C.

Методы оценки дозы облучения человека за счет воздействия радиоуглерода

Дозу облучения человека за счет поступления радионуклида в организм можно оценивать следующими способами:

1. По результатам оценки среднесуточного содержания ^{14}C в организме путем измерения излучения, испускаемого телом человека. Данный способ измерения невозможен ввиду отсутствия гамма-излучения при распаде ^{14}C.
2. По результатам оценки среднесуточного содержания ^{14}C в организме путем измерения выделяемых организмом биосубстратов (выдыхаемый воздух, моча, кал). В Публикации 23 МКРЗ [24] приведены данные по поступлению и выведению углерода из организма взрослого мужчины. Исходя из приведенных данных, можно рассчитать характеристики сред, выводимых из организма, а также определить требования к методике контроля их удельной активности. Данные из Публикации 23 МКРЗ и результаты наших расчетов представлены в табл. 3. Представленные в табл. 3 расчетные данные об объемах проб воздуха, мочи и кала, позволяющих определить содержание ^{14}C на уровне более 1 Бк на пробу, показывают, что метод сбора и анализа биосубстратов населения, проживающего в зоне наблюдения АЭС, очень сложен для практического применения и сопряжен с целым рядом трудностей юридического и организационного характера. Он требует больших трудозатрат. Также следует учитывать, что результат измерения содержания ^{14}C в суточном количестве кала будет включать ^{14}C, содержавшийся в неперевариваемых в кишечнике органических веществах (например, клетчатка, грубые пищевые волокна и т.п.), поступивших с растительной пищей и прошедших транзитом через желудочно-кишечный тракт без создания дозы облучения биологических тканей.
3. Путем оценки поступления радиоуглерода в организм. Для такой оценки необходимо знать удельную активность ^{14}C в пищевых продуктах, производимых в зоне наблюдения АЭС, а также их вклад в пищевую корзину населения.

Наиболее объективным критерием загрязнения пищевых продуктов, производимых в зоне наблюдения АЭС, является содержание ^{14}C в плодородном слое грунта (гумусе) и в растительности. Содержание ^{14}C в мясных и молочных продуктах можно оценить с учетом доли кормов местного производства в общем объеме кормов, используемых в животноводстве.

Плодородная почва (гумус) является долговременным «аккумулятором» ^{14}C. Переход углерода из углекислого газа воздуха в гумус происходит по цепочке воздух – развивающееся растение – отмершее растение – гумус. Т.е. этот процесс занимает несколько лет, и содержание ^{14}C в гумусе является усредненной величиной за несколько лет. В то же время содержание ^{14}C в растениях непосредственно зависит от объемной активности ^{14}C в атмосферном воздухе и может существенно изменяться в течение вегетационного периода, т.е. эта величина характеризует среднее содержание ^{14}C в приземном слое воздуха в течение вегетационного периода (4–5 летних месяцев).

Для оценки дозы внутреннего облучения населения по результатам анализа содержания ^{14}C в плодородном слое почвы и в растительности необходимо привлечь информацию о доле пищевых продуктов местного питания в пищевой корзине населения, проживающего в зоне наблюдения АЭС. Официальные данные о годовом потреблении пищевых продуктов городским и сельским населением, проживающим в зоне расположения российских АЭС, представлены в методических указаниях [25]. Частично сведения о доле продуктов местного производства приведены в статье [16].

Методы измерения проб объектов внешней среды для определения активности радиоуглерода

При определении содержания ^{14}C в воздухе и в пробах окружающей среды большие трудности обусловлены широким диапазоном значений удельной активности ^{14}C в пробе: от активности глобального ^{14}C 227 – 240 Бк до значений 10^5 – 10^7 Бк на кг углерода. Это приводит к ряду методических трудностей при организации контроля за содержанием ^{14}C. Измерение проб ^{14}C осложняется низкой энергией бета-частиц ^{14}C, что не позволяет использовать для измерения препараты большого объема вследствие поглощения излучения веществом препарата (самопоглощение).

Неизбежное присутствие посторонних радиоактивных примесей требует тщательной очистки проб и выделения ^{14}C в радиохимически чистом состоянии. Указанные особенности определения ^{14}C должны быть совместимы с требованием оперативности дозиметрического контроля, что подразумевает минимальные затраты времени и средств на отбор и подготовку проб, максимальную простоту выполняемых операций при измерении активности проб, пригодность метода в широком диапазоне активности проб, возможность повторного измерения одной и той же пробы.

Наиболее простым и удобным является метод определения активности газообразных соединений углерода, получаемых из исследуемых проб. Такие образцы могут быть измерены с помощью ионизационной камеры, счетчиков с внутренним наполнением, работающих в пропорциональной или гейгеровской области, и сцинтилляционных счетчиков. Для этой цели используются такие углеродсодержащие газы, как углекислый газ (CO_2), метан (CH_4), этан (C_2H_6), ацетилен (C_2H_2), пары бензола (C_2H_2) [2]. Однако использование ионизационной камеры и счетчиков с внутренним газовым наполнением не позволяет достичь требуемой высокой чувствительности для измерения проб с активностью ^{14}C, близкой к фоновым значениям: с их помощью можно измерить пробы с активностью не менее 1 МБк [2].

В настоящее время наибольшее распространение получил жидкостной сцинтилляционный ЖСС метод измерения ^{14}C, который предпочтителен для проб с очень низкой удельной активностью ^{14}C. При его использовании полученный из образца углеродсодержащий газ превращают в жидкость, которую можно хранить и исследовать в небольшом стеклянном сосуде. В жидкость добавляют сцинтиллятор, что позволяет регистрировать низкоэнергетическое бета-излучение в толстом образце. Современные жидкостные сцинтилляционные спектрометры (например, Quantulus 1220, Tri-Carb) [26] характеризуются очень низким, почти нулевым, фоновым излучением, что позволяет измерять образцы с естественным (и даже ниже) содержанием ^{14}C. Одной из лучших органических жидкостей, применяемой в настоящее время в жидкостных сцинтилляционных спектрометрах, является бензол. В жидком сцинтилляторе, приготовленном на его основе, содержание углерода из исследуемого материала может достигать ~ 92 %. В счетных образцах, приготовленных на основе других растворителей, таких как, например, толуол или этилбензол, содержание углерода из исследуемого образца составляет лишь незначительную часть, 13 % и 23 % соответственно.

При выборе счетной формы ^{14}C и схемы её выделения из углерода исследуемой пробы необходимо учитывать три основных фактора.

Первый фактор: влияние введения носителя, содержащего ^{14}C, на сцинтилляционную эффективность системы. Если полученное из пробы вещество не снижает значительно эффективность жидкого сцинтиллятора, то оно может быть использовано для измерения ^{14}C. С этой точки зрения предпочтительно получать из природных материалов непосредственно растворители жидкого сцинтиллятора (ароматические углеводороды).

Второй фактор: концентрация исследуемого углерода как в молекуле вещества-носителя, так и в объеме жидкого сцинтиллятора. Высокое содержание ^{14}C позволяет работать с малыми объемами жидкого сцинтиллятора, что улучшает отношение скорости счета образца к скорости счета фона, увеличивая тем самым точность измерения ^{14}C.

Поэтому ароматические углеводороды, которые содержат в молекуле свыше 90 % углерода и составляют основную часть жидкого сцинтиллятора, обладают несомненным преимуществом перед всеми другими счетными формами. Введение же в состав жидкого сцинтиллятора какого-либо разбавителя (например, смеси гексана с октаном), даже с большим содержанием углерода в молекуле, не позволяет создать высокой концентрации углерода в объеме детектора из-за эффекта тушения сцинтилляций. Этот же фактор обусловливает нежелательность использования частично меченных по исследуемому углероду соединений (например, толуол).

Третий фактор: суммарный выход конечного продукта по углероду из пробы, а также легкость получения счетной формы из разнообразных природных материалов. Чем короче путь получения счетного образца, то есть чем меньше времени длится пробоподготовка, тем меньше процент потери радионуклида из пробы, неопределенность при анализе пробы, а также стоимость получения счетного образца, что существенно при измерении большого количества проб. По этому фактору приемлемость ЖСС-метода на основе бензола ставится под сомнение, так как предварительная обработка проб и подготовка счетного образца этим методом**,** в основном проводимая по общепринятой методике [27], состоит из 6 стадий и занимает более двух суток. Это является существенным недостатком при измерении большого числа проб.

В настоящее время наиболее приемлемым способом пробоподготовки (получения счетного образца) является сжигание отобранной пробы в кислороде. Подготовка проб методом окисления и сжигания позволяет анализировать твёрдые, жидкие и нерастворимые препараты, анализ которых нередко затрудняют геометрические факторы и/или самопоглощение. Кроме того, окисление устраняет фактор цветового гашения, а при химическом гашении уменьшает фон детектора и разброс отсчётов [28].

Так, например, разновидностью традиционного ЖСС-метода является методика прямой абсорбции CO_2 сцинтиллятором [25]. При этом используется сжигание образца в кислороде, пропускание CO_2 через органический коктейль – сорбент Carbo-sorb®, который захватывает углекислый газ и образует нелетучее соединение – карбамат, и последующее измерение активности образца с помощью сцинтилляционного спектрометра [28]. Также могут быть применены замкнутые циркулирующие си-

стемы с камерой для сбора и насыщения углекислым газом [29]. Такие модификации увеличивают эффективность данного метода, хотя он и является менее точным, чем использование ЖСС-метода на основе бензола.

Например, установка для окисления проб Sample Oxidizer 307 (Perkin Elmer, США) [29] предназначена для автоматизированной подготовки проб, используемых при жидкостном сцинтилляционном анализе. Прибор автоматически осуществляет окисление пробы и сбор образовавшихся при окислении радионуклидов – ^{3}H и ^{14}C – в индивидуальные счётные флаконы. Проба сжигается в потоке кислорода. Сжигание пробы приводит к окислению всех изотопов углерода (включая углерод-14) и трития с образованием углекислого газа и воды. Пройдя систему сбора оксида трития, газ поступает в систему сбора углерода-14 и накапливается в реакционной колонне, заполненной абсорбентом CARBO-SORB®. Абсорбент улавливает радиоактивную двуокись углерода CO_2 и образует карбамат, который с помощью сцинтиллятора углерода-14 PERMAFLUOR® E+ смывается в счётный флакон для сбора ^{14}C. Выход радиоуглерода, собранного таким образом, составляет более 97 % [29].

Прибор обеспечивает обработку до 240 образцов в сутки без учета времени на смену образца, что является очень высокой производительностью и очень удобно для измерения большого количества проб. Еще одним несомненным преимуществом этого метода является широкий диапазон детектирования.

К недостаткам данного метода следует отнести дороговизну прибора и отсутствие возможности пробоподготовки иным способом, кроме как запрограммированно в приборе.

Недостатки установки Sample Oxidizer 307 были учтены при разработке специализированной печи Pyrolyser-6 Trio™ (Великобритания), которая была разработана для извлечения летучих радионуклидов ^{3}H и ^{14}C (в виде HTO и CO_2) из различных видов проб, в том числе из почвы, строительных материалов, металлов и растительности [30].

Принцип работы Pyrolyser-6 Trio заключается в том, что воздух пропускается через пробу, находящуюся в рабочей трубке прибора, которая постепенно нагревается до максимальной температуры. До завершения цикла дополнительно к воздуху подается кислород, что обеспечивает полное окисление пробы. В зоне каталитического разложения продукты сгорания пробы пропускаются через глиноземный катализатор с платиновым покрытием, нагретый до 800 °C. Все отмеченные радиоуглеродом ионы преобразуются в диоксид углерода, который улавливается ловушками с органическим коктейлем – сорбентом CarbonTrap. Активность ^{14}C в ловушках определяется при помощи сцинтилляционного счетчика. Данный метод позволяет улавливать до 95 % углерода-14 из твердых проб.

Несомненным преимуществом этого устройства, по сравнению с Sample Oxidizer 307, является возможность самостоятельно регулировать параметры сжигания пробы, такие как температура зоны загрузки пробы, массу навески пробы, скорость нагрева и др., а также наличие встроенных режимов для подготовки проб различных образцов (растительность, рыба, почва, бетон, металл и пр.). Предел обнаружения ^{14}C номинально составляет 0,010 Бк/г пробы (для пробы массой 5 г и времени измерения 2 часа), что является очень высокой чувствительностью измерения. Существенно также, что Pyrolyser-6 Trio в два раза дешевле Sample Oxidizer.

В последние годы наиболее точным инструментом для определения содержания ^{14}C и проведения радиоуглеродного датирования стал метод изотопной масс-спектрометрии [31]. Наиболее совершенными масс-спектрометрами, пригодными для определения содержания радиоуглерода в пробах, являются ускорительные масс-спектрометры.

Данный метод основывается на том, что атомы разных изотопов (и веществ, состоящих из них) имеют разную массу. Образцы вещества окисляются до образования углекислого газа (остальные оксиды удаляются), затем полученный газ ионизируется и на высокой скорости проходит через магнитную камеру, где заряженные ионы отклоняются от исходной траектории. При этом образуются пучки ионов ^{12}C, ^{13}C и ^{14}C. Количество ионов в каждом пучке регистрируется детектором, что позволяет с высокой точностью и чувствительностью определить изотопный состав вещества.

Масс-спектрометрический анализ сводится к следующим этапам [31]:

1. Превращение атомов вещества в положительные ионы.
2. Создание ионного пучка или групп ионов в статическом или импульсном электростатическом полях.
3. Пространственное или временное разделение потока частиц в магнитном и электрическом полях.
4. Раздельное измерение и регистрация интенсивности каждого компонента потока.

Ускорительная масс-спектрометрия (УМС) – современный, сверхчувствительный метод изотопного анализа вещества. Содержание регистрируемого, редкого изотопа в образце может находится на уровне 10^{-12} – 10^{-15} относительно основного изотопа. Неопределенность на уровне экологического фона соответствует 2 – 3 % (k=2).

Однако существенным моментом, сдерживающим широкое применение данного метода, является его дороговизна: стоимость УМС-анализа составляет около 15 тыс. рублей для одного образца, что не подходит для масштабных исследований и большого числа измеряемых проб.

Выводы

1. Радиоуглерод ^{14}C, глобально распределенный в природной среде, является значимым фактором радиационного воздействия на население.
2. При работе АЭС в природную среду выделяется значительное количество ^{14}C, составляющее до 10 % от содержания глобального ^{14}C.
3. Облучение населения за счет воздействия ^{14}C в зоне наблюдения АЭС может существенно превышать среднее облучение от глобального ^{14}C, что требует постоянного проведения радиационного мониторинга для оценки этого фактора.
4. Для оценки дозы внутреннего облучения необходимо знать объемную активность атмосферного воздуха в зоне наблюдения АЭС, а также содержание ^{14}C в пищевых продуктах, производимых в зоне наблюдения АЭС.
5. Наиболее информативными объектами, характеризующими содержание техногенного ^{14}C в зоне наблюдения АЭС, являются плодородный слой грунта (гумус) и растительность.
6. Наиболее технологически приемлемым для массового контроля содержания ^{14}C в пробах плодородного грунта и растительности в настоящее время является метод жидкостной сцинтилляционной спектрометрии, включающий пробоподготовку путем сжигания проб в кислороде с улавливанием образующегося углекислого газа и переводом его в состав органического растворителя с помощью прибора Pyrolyser- 6 Trio.

Methodological Approaches to Measurement of Carbon-14 for Control of its Radiation Impact on the Personnel and the Public

V.N. Klochkov, L.I. Kuznetsova, N.A. Eremina, D.I. Kabanov, A.A. Maximov, S.V. Berezin, A.A. Androsova, E.V. Klochkova, P.P. Surin, V.K. Velichko

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

Contact person: Klochkov Vladimir Nikolaevich: vnklochkov22@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Analysis of the current regulatory and methodological framework on control of doses from intake of ^{14}C for the personnel and the public living in the control area of the nuclear power plant (NPP). Identifying the most informative methods of controlling radiation impact of ^{14}C on a human being.

Material and methods: Research literature on radiation impact of naturally occurring ^{14}C; ^{14}C entering the environment as a result of nuclear weapon tests; and ^{14}C entering workplaces and the control area of NPP has been reviewed. Dose coefficients and other radiation characteristics of ^{14}C provided in IAEA, ICRP and UNSCEAR publications have been summarized.

Results: According to UNSCEAR, annual radiation burden caused by global ^{14}C is the highest one (about 80 %) among radiation burdens associated with four critical naturally occurring cosmogenic radionuclides: ^{3}H (0.01 μSv/year), ^{7}Be (3.0 μSv/year), ^{14}C (12 μSv/year) and ^{24}Na (0.2μSv/year). The main way of ^{14}C intake is the alimentary one when this isotope enters the human body with food. Dose from this kind of intake of global ^{14}C can reach 40 μSv. The annual dose caused by aerogenic (inhalation) way of intake of global ^{14}C does not exceed 1 μSv.

The most informative methods of dose assessment for the personnel of NPP and the public living in the control area involve measurement of content of ^{14}C in top soil, vegetation and food products.

Conclusions: Significant amount of ^{14}C enters the environment within the control area during operation of NPP, which causes the public radiation dose exceeding the dose from global ^{14}C. The most informative objects characterizing content of technogenic ^{14}C in the control area of NPP are top soil (humus) and vegetation. The liquid scintillation spectrometry involves sample preparation by burning of samples in oxygen with capturing of generated carbon dioxide and its transfer into organic solvent. This is the most technologically viable method for mass control of ^{14}C content in samples of top soil and vegetation.

Key words: *radiation safety, carbon-14, control of specific activity, internal dose, soil, vegetation*

For citation: Klochkov VN, Kuznetsova LI, Eremina NA, Kabanov DI, Maximov AA, Berezin SV, Androsova AA, Klochkova EV, Surin PP, Velichko VK. Methodological Approaches to Measurement of Carbon-14 for Control of its Radiation Impact on the Personnel and the Public. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):10-17.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-10-17

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рублевский В.П., Яценко В.Н. Особенности радиационного и биологического действия 14С на живые организмы и опасность его накопления в биосфере Земли // Атомная энергия. 2018. Т.12, № 5. С. 301–306.
2. Рублевский В.П., Яценко В.Н., Чанышев Е.Г. Роль углерода-14 в техногенном облучении человека / Под ред. Кочеткова О.А. М.: ИздАТ. 2004. 197 с. ISBN 5-86656-160-3.
3. Иванов В.И., Лысцов В.Н. Основы микродозиметрии. М.: Атомиздат. 1979. 192 с.
4. Тимофеев Л.В., Максимов А.А., Кочетков О.А. и др. К вопросу о дозе трития на клеточном уровне // Мед. радиология и радиационная безопасностью. 2020 (в печати).
5. Панченко С.В., Линге И.И. и др. Радиоэкологическая обстановка в регионах расположения предприятий Росатома / Под ред. Линге И.И., Крышева И.И. М.: САМ полиграфист. 2015. 296 с.
6. UNSCEAR 2008. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly with Scientific Annexes. New York: United Nations Publication, 2010. V.I. ISBN 978-92-1-142274-0.
7. Василенко И.Я., Бугрышев П.Ф., Истомина А.Г. и др. Вопросы радиационной опасности 14С // Атомная энергия. 1980. Т.49, № 5. С. 299–303.
8. Carbon-14 and the Environment. IRSN, 2012. www.irsn.fr.
9. Василенко И.Я., Осипов В.А., Рублевский В.П. Радиоактивный углерод. Природа. 1992. № 12. С. 59–65.
10. Garnier-Laplace J., Roussel-Debet S., Calmon P. Modélisation des Transferts du Carbone 14, Emis par les Réacteurs a Eau Pressurisée en Fonctionnement Normal, Dans l'Environnement Proche du Site. Rapport IPSN/DPRE/SERE 98/007. IRSN, Cadarache. 1998.
11. Назаров Е.И., Екидин А.А., Васильев А.В. Оценка поступления углерода-14 в атмосферу, обусловленного выбросами АЭС // Изв. вузов. Физика. 2018. Т.61, № 12–2(732). С. 67–73.
12. Setting Authorized Limits for Radioactive Discharges: Practical Issues to Consider. IAEA-TECDOC-1638. Vienna: IAEA, 2010.
13. Екидин А.А., Жуковский М.В., Васянович М.Е. Идентификация основных дозообразующих радионуклидов в выбросах АЭС // Атомная энергия. 2016. Т.120, № 2. С. 106–108.
14. Официальный сайт базы данных Европейской Комиссии о выбросах и сбросах радиоактивных веществ. URL: http://europa.eu/radd/index.dox (Дата обращения: 01.10.17).
15. Официальный сайт Международного Агентства по Атомной Энергии. URL: https://www.iaea.org/PRIS (Дата обращения: 01.10.2017).
16. Крышев А.И., Крышев И.И., Васянович М.Е. и др. Оценка дозы облучения населения от выброса 14С АЭС с РБМК-1000 и ЭГП-6 // Атомная энергия. 2020. Т. 128, № 1. С. 48-52.
17. СанПиН 2.6.1.2523–09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)».
18. Распоряжение Правительства РФ от 08.07.2015 № 1316-р «Об утверждении перечня загрязняющих веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования в области охраны окружающей среды».
19. Екидин А.А., Васильев А.В., Васянович М.Е. Современные технологии управления воздействием на окружающую среду как инструмент соблюдения принципа ALARA // Биосферная совместимость: человек, регион, технологии. 2017. № 2. С. 67–74.
20. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 2. ICRP. Publication 134 // Ann. ICRP. 2016. V.45, No. 3/4. P. 1–352.
21. Limits on Intakes of Radionuclides for Workers: Part 3. ICRP Publication 30 // Ann. ICRP. 1981. V.6, No.2/3.
22. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000. New York: United Nations, 2000. V.1: Sources. ISBN 92-1-142238-8.
23. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations Sales Publication E.94.IX.2. New York: United Nations, 1993.
24. ICRP, 1975. Report of the Task Group on Reference Man. ICRP Publication 23. Pergamon Press, Oxford. Русский перевод: Человек. Медико-биологические данные: доклад рабочей группы Комитета II МКРЗ по условному человеку. Предисл. Моисеева А. А. Пер. с англ. Парфенова Ю. Д. Международная комиссия по радиологической защите. Публикация № 23. М.: Медицина. 1977. 496 с.
25. МТ 1.2.1.15.1176-2016. Разработка и установление нормативов предельно допустимых выбросов радиоактивных веществ атомных станций в атмосферный воздух. Методика. М.: Концерн Росэнергоатом. 2016. 69 с.
26. Кулькова М.А. Радиоуглерод (14С) в окружающей среде и метод радиоуглеродного датирования. Учебно-методическое пособие. СПб.: Изд-во РГПУ, 2011. 40 с.

27. Брайцева О.А., Сулержицкий Л.Д. Радиоуглеродная лаборатория института вулканологии ДВНЦ АН СССР // Радиоуглерод в археологических и палеоэкологических исследованиях / Под ред. Зайцевой Г.И., Кульковой М.А. СПб.: ИИМК РАН, 2007. С. 89-94.
28. Mendonça Maria Lúcia T.G., Godoy José M., da Cruz Rosana P., Perez Rhoneds A.R. Radiocarbon Dating of Archaeological Samples (Sambaqui) Using CO2 Absorption and Liquid Scintillation Spectrometry of Low Background Radiation // Journal of Environmental Radioactivity. 2006. V.88, No. 3. P. 205-214.
29. Woo, H.J. Optimization of Liquid Scintillation Counting Techniques for the Determination of Carbon-14 in Environmental Samples / Ed. Woo H. J., Chun S. K., Cho S. Y., Kim Y. S., Kang D. W., Kim E. H. // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 1999. V.239, № 3. P. 649-655.
30. Optimizing the Counting Conditions for Carbon-14 for the Sample Oxidizer-Liquid Scintillation Counter Method. Vesa-Pekka Vartti. STUK-Radiation and Nuclear Safety Authority, Laippatie, 2014. https://www.researchgate.net/publication/260341203
31. Руководство пользования прибором Pyrolyser-6 Trio.
32. Сидоров Л.Н. Масс-спектрометрия и определения массы больших молекул // Соросовкий образовательный журнал. 2000. Т.6, № 11. С. 41–45.

REFERENCES

1. Rublevskiy V.P., Yatsenko V.N. Specifics of Radiation and Biological Impact of 14C on Living Organisms and Hazard Related to Its Accumulation in Earth's Biosphere. Atomnaya Energiya. 2018;125;5:301–306 (In Russian.).
2. Rublevskiy V.P., Yatsenko V.N., Chanyshev E.G. Role of Carbon-14 in Human Technogenic Exposure. Ed. Kochetkov O.A. Moscow, IzdAT Publ., 2004. 197 p. ISBN 5-86656-160-3 (In Russ.).
3. Ivanov V.I., Lystsov V.N. Basics of Microdosimetry. Moscow, Atomizdat, 1979. 192 p. (In Russian.).
4. Timofeev L.V., Maksimov A.A., Kochetkov O.A., et al. About the Dose from Tritium at the Cellular Level. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost. 2020 (in print) (In Russ.).
5. Panchenko S.V., Linge I.I., et al. Radioecological Situation in locations of Rosatom Facilities. Ed. Linge I.I., Kryshev I.I. Moscow, SAM poligrafist Publ., 2015. 296 p. (In Russian.).
6. UNSCEAR 2008. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Volume I. United Nations, New York, United Nations Publication, 2010. ISBN 978-92-1-142274-0.
7. Vasilenko I.Ya., Bugryshev P.F., Istomina A.G., et al. Issues of Radiation Hazard of 14C. Atomnaya Energiya. 1980;49;5:299–303 (In Russ.).
8. Carbon-14 and the Environment. IRSN, 2012. www.irsn.fr.
9. Vasilenko I.Ya., Osipov V.A., Rublevskiy V.P. Radioactive Carbon. Priroda. 1992;12:59–65 (In Russian.).
10. Garnier-Laplace J., Roussel-Debet S., Calmon P. Modélisation des Transferts du Carbone 14, Emis par les Réacteurs a Eau Pressurisée en Fonctionnement Normal, Dans l'Environnement Proche du Site. Rapport IPSN/DPRE/SERE 98/007, IRSN, Cadarache. 1998 (In French).
11. Nazarov E.I., Ekidin A.A., Vasilyev A.V. Assessment of Going of Carbon-14 into the Atmosphere Due to Discharges from NPP. Izvestiya Vuzov. Fizika. 2018;61;12–2(732):67–73 (In Russian.).
12. Setting Authorized Limits for Radioactive Discharges: Practical Issues to Consider. IAEA-TECDOC-1638. Vienna: IAEA, 2010.
13. Ekidin A.A., Zhukovskiy M.V., Vasyanovich M.E. Identification of the Main Dose Forming Radionuclides in Discharges of NPP. Atomnaya Energiya. 2016;120;2:106–108 (In Russian.).
14. Official Site of the European Commission Radioactive Discharges Database. URL: http://europa.eu/radd/index.dox (Access date: 01.10.17) (In Russian.).
15. Official Site of the International Atomic Energy Agency. URL: https://www.iaea.org/PRIS (Access date: 01.10.2017) (In Russ.).
16. Kryshev A.I., Kryshev I.I., Vasyanovich M.E., et al. Assessment of the Public Radiation Dose from Discharge of 14C at NPP with RBMK -1000 and EGP-6. Atomnaya Energiya. 2020;128;1:48-52 (In Russ.).
17. SanPiN 2.6.1.2523–09. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009) (In Russian.).
18. The RF Government Executive Order of 08.07.2015 No. 1316-r "On approval of the list of contaminating agents subject to governmental regulation in the field of environmental protection" (In Russian.).
19. Ekidin A.A., Vasilyev A.V., Vasyanovich M.E. Current Technologies of Management of Environmental Impact as a Mean of Compliance with ALARA Principle. Biosfernaya Sovmestimost': Chelovek, Region, Tekhnologii. 2017;2:67–74 (In Russian.).
20. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 2. ICRP. Publication 134. Ann. ICRP. 2016;45;3/4:1–352.
21. Limits on Intakes of Radionuclides for Workers: Part 3. ICRP Publication 30 // Ann. ICRP. 1981;6;2/3.
22. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000. New York, United Nations, 2000. V.1. Sources. ISBN 92-1-142238-8.
23. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations Sales Publication E.94.IX.2. New York: United Nations, 1993.
24. Report of the Task Group on Reference Man. ICRP Publication 23. Oxford, Pergamon Press, 1975.
25. MT 1.2.1.15.1176-2016. Development and Setting of Norms for Maximum Permissible Discharges of Radioactive Substances from Nuclear Power Plants to the Atmosphere. Practice. Moscow, Contsern Rosenergoatom Publ., 2016. 69 p. (In Russian.).
26. Kulkova M.A. Radiocarbon (14C) in the Environment and Carbon Dating Method. Study Guide. St. Petersburg, RGPU Publ., 2011, 40 p. (In Russian.).
27. Braytseva O.A., Sulerzhitskiy L.D. Radiocarbon Laboratory of the Volcanology Institute at the Far East Research Center of AS USSR. Radiocarbon in Archeological and Paleoecological Researches. Ed. Zaytseva G.I., Kul'kova M.A. St. Petersburg, IIMK RAN, 2007. P. 89-94 (In Russian.).
28. Mendonça Maria Lúcia T.G., Godoy José M., da Cruz Rosana P., Perez Rhoneds A.R. Radiocarbon Dating of Archaeological Samples (Sambaqui) Using CO2 Absorption and Liquid Scintillation Spectrometry of Low Background Radiation. Journal of Environmental Radioactivity. 2006;88;3:205-214.
29. Woo, H.J. Optimization of Liquid Scintillation Counting Techniques for the Determination of Carbon-14 in Environmental Samples / Ed. Woo H. J., Chun S. K., Cho S. Y., Kim Y. S., Kang D. W., Kim E. H. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 1999;239;3:649-655.
30. Optimizing the Counting Conditions for Carbon-14 for the Sample Oxidizer-Liquid Scintillation Counter Method. Vesa-Pekka Vartti. STUK-Radiation and Nuclear Safety Authority, Laippatie, 2014. https://www.researchgate.net/publication/260341203.
31. Pyrolyser-6 Trio User Manual (In Russian.).
32. Sidorov L.N. Mass-Spectrometry and Mass Determination of Large Molecules. Soros Educational Magazine. 2000;6;11:41–45 (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: 16.09.2021. Принята к публикации: 22.10.2021.

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: 16.09.2021. Accepted for publication: 22.10.2021.

Б.Я. Наркевич[1,2]

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ: СООБЩЕНИЕ II. НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

[1]Ассоциация медицинских физиков России, Москва
[2]Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

Контактное лицо: Наркевич Борис Ярославович: narvik@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Рассмотрена специфика усовершенствования действующих в настоящее время нормативных актов по ядерной медицине в условиях «регуляторной гильотины». Проанализировано современное состояние нормативной документации по обеспечению радиационной безопасности пациентов, персонала, отдельных лиц из населения и окружающей среды, а также по оценке вредности условий труда и пенсионного обеспечения персонала отечественных подразделений ядерной медицины. Показано наличие большого числа положений, научно не обоснованных и не соответствующих международным рекомендациям и многолетней практике ядерной медицины. Разработан ряд предложений по внесению соответствующих изменений в разрабатываемые нормативные документы, предназначенные к практическому использованию после окончания действия «регуляторной гильотины».

Ключевые слова: *радиационная безопасность, медицинская радиология, нормативная документация, необходимость совершенствования, «регуляторная гильотина»*

Для цитирования: Наркевич Б.Я. Радиационная безопасность в ядерной медицине: сообщение II. Нормативная документация // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 6. С.18–25.

8DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-18-25

Введение

Как известно, в соответствии с поручением Президента РФ, Правительству РФ необходимо обеспечить отмену с 1 января 2021 г. всех нормативных правовых актов, устанавливающих требования, соблюдение которых подлежит проверке при осуществлении государственного контроля (надзора), и введение в действие новых норм, содержащих актуализированные требования, разработанные с учетом риск-ориентированного подхода и современного уровня технологического развития в соответствующих сферах (подпункт «б» пункта 3 перечня поручений Президента РФ (№ Пр-294 от 26 февраля 2019 г.) по реализации Послания Президента РФ Федеральному Собранию РФ от 20 февраля 2019 г.).

Основная цель такой «регуляторной гильотины» – создать в сферах регулирования новую систему понятных и четких требований к хозяйствующим субъектам, снять избыточную административную нагрузку на них, снизить риски причинения вреда (ущерба) охраняемым ценностям. В настоящее время работа по реализации «регуляторной гильотины» проводится в соответствии с утвержденной Правительством РФ «дорожной картой» с обязательным привлечением всех заинтересованных сторон – министерств и ведомств РФ, экспертных и научных сообществ. Установленный срок 01 января 2021 г. не выдержан в связи с панэпидемией коронавируса, но подготовка соответствующих предложений со стороны профессиональных научных сообществ постоянно проводится и остается актуальной.

Особенно это относится к нормативным документам (НД) по ядерной медицине – разделу медицинской радиологии, наиболее развивающемуся в последнее время. Кардинальная переработка этих НД обусловлена целым рядом причин, среди которых наиболее важными являются: разработка принципиально новых радиофармпрепаратов (РФП), прежде всего терапевтических, широкое внедрение в клиническую практику методов гибридной визуализации (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ и др.), возрастание популяционной дозы медицинского облучения населения России, несоответствие соответствующим международным рекомендациям и нормативам и т.д.

Отметим, что новые НД должны превосходить действующие в настоящее время по следующим критериям:

- Научная обоснованность. Этот критерий должен стоять на первом месте с учетом повышенной радиационной опасности ядерной медицины не только для больших групп населения и персонала, но и значительного числа отдельных лиц из населения, вовлеченных в ядерно-медицинские процедуры, а также для окружающей среды.
- Соответствие вновь разрабатываемых требований и регламентов фундаментальной концепции приемлемого радиационного риска как для пациентов, так и для персонала.
- Техническая, экономическая и социальная приемлемость новых требований и нормативов.
- Технологическая простота выполнения указанных требований и контроля за их исполнением.
- Гармонизация, по мере возможности, отечественных НД с соответствующими международными рекомендациями.

Цель настоящего исследования – анализ современного состояния НД по обеспечению радиационной безопасности (РБ) пациентов, персонала, отдельных лиц из населения и окружающей среды, по оценке вредности условий труда и пенсионного обеспечения персонала отечественных подразделений ядерной медицины, а также разработка, в соответствии с перечисленными критериями, ряда предложений по внесению соответствующих изменений в НД, предназначенные к практическому использованию после окончания действия «регуляторной гильотины».

Нормативная документация по радиационной безопасности

В настоящее время повседневная деятельность подразделений ядерной медицины в отечественных клиниках базируется на системе медицинских и технологических требований, сформулированных в целом ряде нормативных актов федерального, межведомственного и ведомственного уровня. Прежде чем переходить к предложениям по совершенствованию НД в области обеспечения радиационной безопасности в ядерной медицине, целесообразно сначала проанализировать состояние тех нормативных актов феде-

рального уровня, на основе которых сформированы НД для ядерной медицины с более низким юридическим статусом.

НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010

Помимо федеральных законов в области атомной энергии и обеспечения санитарно-гигиенического благополучия населения, наиболее важным НД в этой области являются Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009 [1]. В целом, этот НД выдержал проверку временем, показал свою полезность для его практических пользователей, а его основные положения гармонизированы с соответствующими международными рекомендациями.

Поскольку данный НД должен обновляться один раз в 10 лет, был подписан приказ Роспотребнадзора № 651 от 27.07.2017 о разработке новой версии НРБ-2019 по соответствующей «дорожной карте». В соответствии с ней НРБ-2019 должны быть официально утверждены еще 01.07.2019, но в связи с принятием режима «регуляторной гильотины» и с последующей панэпидемией коронавируса работа была приостановлена. В Санкт-Петербургском НИИ радиационной гигиены им. проф. П.В. Рамзаева в 2019–2020г.г. был кардинально переработан и дополнен текст проекта НРБ-2019, но не был опубликован для широкого обсуждения. К моменту принятия данной статьи к печати (июль 2021г.) нормативные документы НРБ-2021 и ОСПОРБ-2021 также не были официально утверждены.

В отечественной литературе можно найти несколько полезных предложений для новой версии НРБ. Наиболее важными для ядерной медицины представляются предложение по введению в НРБ-2019 отдельного раздела по радиационным рискам [2], а также решение РНКРЗ от 13.05.2019 о продлении на 5 лет актуализированных НРБ-99/2009 и о продолжении плановой работы над гармонизированным с международными рекомендациями проектом НРБ [3]. При этом в [3] были утверждены 8 изменений текста НРБ, одно из которых имеет непосредственное отношение к ядерной медицине. Речь идет о таблице 5.1 «Активность радионуклидов в теле взрослого пациента (ГБк) после радионуклидной терапии или брахитерапии с имплантацией закрытых источников и мощность амбиентного эквивалента дозы (мкЗв/ч) на расстоянии 1 м от поверхности тела, при которых разрешается выписка пациента из клиники». Помимо ранее представленных в ней 4 радионуклидов (^{125}I, ^{131}I, ^{153}Sm, ^{188}Re) таблица 5.1 была дополнена 5 новыми радионуклидами (^{67}Cu, ^{117m}Sn, ^{177}Lu, ^{223}Ra, ^{225}Ac). Такое расширение будет, безусловно, способствовать развитию новых технологий радионуклидной терапии (РНТ) в отечественных радиологических и онкологических клиниках.

Еще одним важным решением РНКРЗ от 13.05.2019 является планирование одновременности разработки новых версий как НРБ, так и Основных санитарных правил по обеспечению радиационной безопасности (ОСПОРБ). Разумность и своевременность этого решения подтверждается наличием серьезных противоречий между действующими в настоящее время версиями этих НД. Рассмотрим одно из них. Как известно, в настоящее время действует не первоначальная версия ОСПОРБ-99/2010, а версия того же НД, но в редакции 2013 года [4]. В ней из всех пунктов исключено упоминание о Приложении 3 прежней версии ОСПОРБ, где были указаны удельные активности радионуклидов, для которых допускается неограниченное использование радиоактивных материалов. Вместо него была введена таблица, где были регламентированы предельные значения удельной и объемной активностей радионуклидов в отходах для отнесения их к радиоактивным отходам (РАО) (Приложение 5). В то же время в НРБ-99/2009 имеется таблица минимально значимых удельной активности радионуклидов (МЗУА) и активности радионуклидов в помещении или на рабочем месте (МЗА) (Приложение 4). В этих таблицах для ^{131}I в ОСПОРБ указана величина 0,62 кБк/кг, а в НРБ – величина МЗУА 100 кБк/кг. Конечно, величины МЗУА в НРБ и критерии жидких РАО в ОСПОРБ имеют формально различный смысл. Однако в обоих документах отсутствуют какие-либо внятные рекомендации по практическому применению этих величин в той или иной ситуации. Например, требуется удалить из флакона раствор ^{131}I с удельной активностью 5 кБк/кг путем непосредственного слива в хозяйственно-бытовую канализацию без предварительного разбавления. В соответствии с НРБ это сделать можно, тогда как в соответствии с ОСПОРБ – нельзя. Отметим, кстати, что так называемый уровень изъятия (аналог МЗУА) в рекомендациях МАГАТЭ [5] для ^{131}I составляет 10 кБк/кг.

Предлагаются следующие изменения для их внесения в новую версию НРБ.

1. Необходимо включить в текст НРБ глоссарий основных терминов по радиационной безопасности согласно рекомендациям МАГАТЭ [6]. Это позволит избежать разночтений основных понятий во всех федеральных, межведомственных и ведомственных НД.
2. Следует исключить из новой версии НРБ научно не обоснованное подразделение персонала на группы А и Б, отсутствующее как в рекомендациях МКРЗ и МАГАТЭ, так и в законодательстве всех зарубежных стран, за исключением СНГ. Согласно фундаментальной Публикации 103 МКРЗ [7], «Работники медицинских специальностей, работа по которым связана с облучением, относятся к категории лиц, подвергающихся профессиональному облучению», причем безотносительно того, управляет ли работник источником излучения или находится в радиационном поле от него. Здесь же МКРЗ рекомендует использовать классификацию областей работы (зоны контроля и наблюдения), а не классификацию персонала.
3. В соответствии с рекомендациями МКРЗ по снижению предела эквивалентной дозы профессионального облучения хрусталика глаза с 150 до 20 мЗв в год, следует внести такое же изменение в табл. 3.1 НРБ-99/2009.
4. Во всех версиях НРБ (НРБ-76/87, НРБ-99, НРБ-99/2009), таблица 8.9 «Допустимые уровни радиоактивного загрязнения поверхностей рабочих помещений и находящегося в них оборудования, кожных покровов, спецодежды, спецобуви и других средств индивидуальной защиты персонала, част/(см^2×мин)» содержит нормативы только для альфа- и бета-излучающих радионуклидов. Т.е. по-прежнему игнорируются типичные для радионуклидной диагностики (РНД) ситуации, когда появляются радиоактивные загрязнения «чистыми» гамма-излучающими радионуклидами ^{99m}Tc, ^{67}Ga, ^{123}I, ^{125}I, ^{113m}In, ^{201}Tl, ^{75}Se. Методика и результаты расчета лучевой нагрузки на кожу при ее загрязнении этими и другими радионуклидами представлены в рекомендациях МАГАТЭ [8], а обоснование ее предельно-допустимого уровня – в работе [9].

Ведомственная нормативная документация по радиационной безопасности

Радионуклидная диагностика in vivo. Сначала рассмотрим противоречия ОСПОРБ-99/2010 в редакции 2013 года с основным НД по РНД *in vivo* (планарная сцинтиграфия, ОФЭКТ, ПЭТ), а именно с МУ 2.6.1.1892–04 [10]. Отметим, что 85 – 90 % всех радиодиагностических исследований *in vivo* проводится в амбулаторном режиме. Другая особенность этих исследований – образование сравнительно большого объема низкоактивных жидких РАО в

виде радиоактивной мочи от исследуемых больных. При этом примерно 30 – 40 % от введенной активности РФП пациент выделяет, еще находясь в стенах подразделения РНД, поскольку перед измерениями его всегда посылают помочиться в туалет для больных с целью исключения наложения изображения мочевого пузыря с радиоактивным содержимым на изображения находящихся в той же области тела других анатомических структур. Но бóльшую часть введенной активности пациент уносит внутри своего тела домой, где постепенно удаляет радиоактивную мочу в городскую хозяйственно-бытовую канализацию.

Описанная ситуация формально противоречит требованиям НД [4], поскольку удельная радиоактивность мочи, испускаемой в туалете для больных, обычно составляет (2 – 5) $\times 10^5$ кБк/кг, а общий объем подобных жидких РАО в подразделении РНД даже средней мощности (20 – 30 пациентов в день) превышает 300 – 400 л в день (в основном, это РАО с ^{99m}Tc и ^{123}I, несколько меньше с ^{18}F и ^{68}Ga, реже с ^{111}In, ^{67}Ga, , ^{75}Se, ^{131}I, ^{201}Tl). В соответствии с п.3.12.10 в [4] такие жидкие РАО относятся к среднеактивным, причем для ряда из них установлены критерии отнесения к ЖРО, в связи с чем формально требуется организовывать сбор этих РАО в системе спецканализации. Далее, практически все диагностические РФП метят радионуклидами, распадающимися с испусканием только γ-излучения без эмиссии β-частиц (за исключением позитронно-излучающих ^{18}F, ^{68}Ga). К ним относятся, прежде всего, ^{99m}Tc (до 80 % всех радионуклидных исследований), а также ^{123}I, ^{67}Ga, ^{111}In. ^{113m}In. ^{199}Tl, ^{201}Tl. Поэтому радиоактивная моча с такими РФП не попадает под действие табл. 3.12.1 в [4], где «чистые» γ-излучающие радионуклиды просто проигнорированы. Иначе говоря, такую γ-радиоактивную мочу в соответствии с [4] формально можно вообще не считать жидкими РАО.

Перечисленные обстоятельства обусловили наличие пункта 3.14.5 в действующих теперь методических указаниях [10], в соответствии с которыми наличие спецканализации в подразделениях РНД *in vivo* не требуется, в том числе и в ПЭТ-центрах, а все жидкие РАО можно спускать непосредственно в хозяйственно-бытовую канализацию. Пока это находится в противоречии с [4], поэтому при разработке новой версии ОСПОРБ придется легализовать данную ситуацию, чтобы учесть многолетнюю установившуюся практику обращения с жидкими РАО в подразделениях РНД *in vivo*, поскольку организовывать централизованный сбор и выдержку на распад радиоактивной мочи от амбулаторных пациентов в этих подразделениях принципиально невозможно.

В методических рекомендациях [10] также целесообразно убрать все пункты, касающиеся ПЭТ, поскольку для этой технологии существует более детально проработанный документ СанПиН 2.6.1.3288–15 [11]. Избыточными в НД [10] являются требования по проведения радиационного контроля объемной активности радиоактивных аэрозолей в воздухе рабочих помещений и удельной активности сливных вод, удаляемых в хозяйственно-бытовую канализацию.

Хотя НД [11] используется для обеспечения РБ при ПЭТ менее продолжительный интервал времени (всего 5 лет), чем остальные нормативные документы по ядерной медицине, у клинических пользователей накопился существенно бóльший ряд замечаний и предложений по его совершенствованию. Все они были собраны, проанализированы и обобщены сотрудниками Санкт-Петербургского НИИ радиационной гигиены им. П.В. Рамзаева Роспотребнадзора (37 предложений). Однако в связи с объявленным режимом «регуляторной гильотины» они пока не были опубликованы и, естественно, официально не утверждены.

Наконец, в методические рекомендации МУ 2.6.1.3151–13 [12] по определению эффективных доз облучения пациентов при РНД-исследованиях целесообразно добавить таблицу с референсными диагностическими уровнями активности вводимых в организм РФП для взрослых пациентов, представленную в рекомендациях МАГАТЭ [13]. Это позволит объективизировать выбор активности различных РФП при РНД-исследованиях как взрослых, так и детей.

Радионуклидная диагностика in vitro. Как и в РНД *in vivo*, при РНД *in vitro* (радиоиммунный анализ – РИА) также образуются жидкие РАО в виде сливаемой из пробирок несвязанной радиоактивности, доля которой обычно составляет 20 – 40 % от залитой в каждую пробирку активности ^{125}I. Организация работ в РИА до появления НД [14] базировалась только на Приложении 4 к НРБ-99/2009 [1], где для ^{125}I была указана МЗА = 1 МБк, с учетом того, что реально на рабочем месте при РИА находится активность не более 200 – 500 кБк ^{125}I. В НД [14] жидкие РАО предписывается спускать в обычную канализацию с предварительным разбавлением (не менее 1 л воды на 20 пробирок), хотя в [4] запрещается подобное разбавление. В реальности практически во всех отечественных подразделениях РНД *in vitro* жидкие РАО теперь сливают непосредственно в канализацию, учитывая их разбавление на несколько порядков на пути к станции аэрации. Такой подход вполне отвечает элементарному здравому смыслу, особенно в случаях, когда *in vitro* и *in vivo* исследования проводятся в одном и том же подразделении ядерной медицины, где радиоактивная моча от больных (сотни МБк) смешивается в одной и той же системе канализации с жидкими РАО от *in vitro* исследований (всего лишь десятки кБк).

Практически всегда РИА проводится с наборами, где в качестве радиоактивной метки используется радиоизотоп йода ^{125}I. Как и аналогичные метки в РНД *in vivo*, ^{125}I также не относится к β-излучающим радионуклидам, поскольку он распадается путем захвата орбитального электрона, после чего возникает только низкоэнергетическое фотонное излучение. То есть опять же РАО с ^{125}I не попадают под действие табл. 3.12.1 в [4], и формально такие отходы не следует считать жидкими РАО. Таким образом, и в РНД *in vitro* имеет место противоречие между НД [1 и 14] с одной стороны, и НД [4] с другой стороны, и это необходимо учесть при разработке новой версии ОСПОРБ.

Радионуклидная терапия. Радионуклиды ^{89}Sr, ^{153}Sm и ^{188}Re достаточно давно используются в отечественной РНТ для паллиативной терапии костных метастазов. При этом лечение со ^{89}Sr выполняется в амбулаторном режиме, а с ^{153}Sm и ^{188}Re – в режиме дневного стационара. Это означает, что значительная часть радиоактивной мочи выводится в домашних условиях непосредственно в хозяйственно-бытовую канализацию, причем ее удельная активность для всех трех радионуклидов существенно выше, чем это регламентировано в Приложении 5 ОСПОРБ-99/2010 в редакции 2013 года [4]. Формально данная ситуация в соответствии с [4] требует сбора и хранения в домашних условиях и последующего возвращения всей собранной радиоактивной мочи на станцию очистки жидких РАО в центре РНТ. Вполне очевидно, что перечисленные процедуры не отвечают элементарному здравому смыслу и реализовать их в реальной жизни невозможно.

Однако основное количество процедур РНТ в России и за рубежом производится с ^{131}I для лечения больных гипертиреозом и дифференцированным раком щитовидной железы. Обычно после перорального введения ^{131}I пациентов госпитализируют в стационар с пребыванием на за-

Таблица 1

Отнесение условий труда по классу (подклассу) условий труда при воздействии ионизирующего излучения (в зависимости от значения потенциальной максимальной дозы при работе с источниками излучения в стандартных условиях), мЗв/год

Assignment of working conditions by class (subclass) working conditions when exposed to ionizing radiation (depending on the value of the potential maximum dose when working with radiation sources under standard conditions), mSv/ year

Максимальная потенциальная доза за год, мЗв/год	Класс (подкласс) условий труда					
	допустимый	вредный				опасный
	2	3.1	3.2	3.3	3.4	4
Эффективная доза	≤5	>5 – 10	>10 – 20	>20 – 50	>50 – 100	>100
Эквивалентная доза в хрусталике глаза	≤37,5	>37,5 – 75	>75 – 150	>150 – 225	>225 – 300	>300
Эквивалентная доза в коже, кистях и стопах	≤125	>125 – 250	>250 – 500	>500 – 750	>750 – 1000	>1000

крытом режиме в «активных» палатах в течение 2 – 4 суток в зависимости от введенной активности и типа заболевания. Образующиеся жидкие РАО из «активных» палат поступают в систему спецканализации в соответствии с СанПиН [15]. Обычно такая система содержит несколько баков-накопителей, где РАО с ^{131}I выдерживаются с целью снижения удельной радиоактивности до значения, регламентированного в отечественных нормативных документах.

До появления новой версии ОСПОРБ мощность станции спецочистки рассчитывалась исходя из норматива 100 кБк/кг, указанного в НРБ-99/2009 и в прежней версии ОСПОРБ. Однако с принятием НД [4] норматив для ^{131}I был ужесточен в 161 раз до 0,62 кБк/кг, что не имеет никакого внятного научного обоснования. Для действующих подразделений РНТ это обусловливает необходимость модернизации станций спецочистки путем монтажа новых дополнительных баков, в которых отходы будут находиться на распаде существенно более продолжительное время (до 4 месяцев), чем ранее. При невозможности же такого монтажа (отсутствие финансирования, ограниченность рабочей площади станции) придется снижать поток пролечиваемых больных. Возрастание продолжительности выдержки на распад приведет к неоправданному увеличению дозы профессионального облучения персонала, занятого эксплуатацией станции спецочистки жидких РАО, вследствие более продолжительного времени контакта персонала с системой спецканализации.

Что касается предложений по улучшению НД в РНТ, то в [15] следует добавить положение о возможности приведения курсов РНТ в помещениях подразделений РНД, если используемый РФП предназначен для лечения в амбулаторном режиме. Ввиду очень невысокой удельной активности и большого объема необходимо разрешить слив воды из умывальников и душевых кабин в «активных» палатах не в спецканализацию, а непосредственно в хозяйственно-бытовую канализацию. Целесообразно отдельно указать, что во всех без исключения рабочих помещениях блока радионуклидного обеспечения и блока «активных» палат могут проводиться работы по II классу работ с открытыми радионуклидными источниками. Следует разрешить использование домашней одежды вместо дорогостоящей разовой одежды для больных при госпитализации в стационар, при условии ее передачи в твердые радиоактивные отходы при выписке из стационара. Избыточными в [15] представляются требования о хранении на радиоактивных распад пищевых отходов от больных и о проведении регулярного радиометрического (кроме дозиметрического) контроля персонала.

Нормативная документация по вредным условиям труда персонала

Как известно, в соответствии с федеральным законодательством, работники, занятые на каких-либо работах с радиоактивными веществами, имеют право на социальные гарантии за негативное воздействие ионизирующего излучения на здоровье человека и за дополнительные факторы риска. В полной мере это относится и к персоналу отечественных подразделений ядерной медицины, работающему во вредных условиях труда. Подзаконными актами, прежде всего Трудовым кодексом (ТК) России, для персонала установлены следующие социальные гарантии и льготы [16]:

1. Повышение оплаты труда во вредных условиях (ст. 147 ТК РФ): Оплата труда работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, устанавливается в повышенном размере. Минимальный размер повышения оплаты труда работникам, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, составляет не менее 4 % тарифной ставки (оклада).
2. Дополнительный отпуск (ст. 117 ТК РФ): Ежегодный дополнительный оплачиваемый отпуск предоставляется работникам, условия труда на рабочих местах которых по результатам специальной оценки условий труда отнесены к вредным условиям труда. Минимальная продолжительность ежегодного дополнительного оплачиваемого отпуска работникам составляет 7 календарных дней.
3. Сокращенная продолжительность рабочего дня (ст. 92 ТК РФ): Устанавливается для работников, условия труда на рабочих местах которых по результатам специальной оценки условий труда отнесены к вредным условиям труда, – не более 36 часов в неделю.
4 Льготная пенсия (Список № 1, раздел XIX Учреждения здравоохранения).
5. Выдача молока (ст. 222 ТК РФ): На работах с вредными условиями труда работникам выдаются бесплатно по установленным нормам молоко или другие равноценные пищевые продукты.

До сравнительно недавнего времени все эти социальные гарантии выполнялись в той или иной степени. Но с принятием Федерального закона о специальной оценке условий труда [17] сам факт вредности условий труда в подразделениях ядерной медицины стал подвергаться ревизии, что немедленно отразилось на назначении тех или иных льгот.

После вступления в силу федерального закона [17] был принят подзаконный акт – приказ Минтруда РФ от 24.01.2014 № 33-н, в соответствии с которым была установлена классификация условий труда при воздействии ионизирующих излучений (табл. 1), регламентирована методика специальной оценки условий труда (СОУТ) при таком воздействии, а также в качестве гигиенического критерия для отнесения условий труда к тому или иному классу (подклассу) условий труда предложена мощность потенциальной дозы (МПД) излучения [18].

Прежде всего, следует отметить, что все приведенные выше льготы в Трудовом кодексе РФ [16] относятся именно

к вредным условиям труда. Исходя из этого, по результатам СОУТ во многих подразделениях ядерной медицины эти льготы отменяются для тех работников, у которых условия труда соответствуют допустимому классу работ 2. Такая отмена противозаконна по следующим причинам.

Сначала рассмотрим основную формулировку идентификации условий труда в НД [18]: «64. При работе с источниками ионизирующего излучения вредные условия труда характеризуются наличием (*выделено нами*) вредных и (или) опасных факторов, не превышающих гигиенические нормативы, отраженных в СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности». Подчеркнем, что речь здесь идет только о наличии фактора профессионального облучения, а совсем не об уровне этого облучения. Отсюда следует, что при работах с источниками ионизирующих излучений вредные условия труда не только могут, но и должны быть установлены также и в допустимом классе условий труда с источниками (класс 2 по приказу [18]).

Далее, в случае необъективного или предвзятого проведения СОУТ необходимо подавать в суд иски, где истцом может быть как коллектив радиологов, так и профсоюзная организация учреждения, а ответчиком – администрация того же учреждения. Теперь ситуация существенно облегчается тем, что уже состоялся подобный иск, по которому суд принял положительное решение о правомерности сохранения льгот. Речь идет об иске сотрудников отделения радиологии к администрации Пензенского областного онкологического диспансера. По результатам СОУТ, проведенной сторонней организацией на договорной основе, администрация диспансера отменила ранее существовавшие льготы для сотрудников отделения радиологии. Решение Октябрьского районного суда г. Пензы, отменившего соответствующий приказ администрации диспансера, было мотивировано тем, что после принятия приказа об отмене льгот условия труда радиологов не улучшились, вследствие чего действующие ранее льготы должны быть сохранены в соответствии с известным принципом «закон обратной силы не имеет». Текст решения суда (дело 2-913/2015 от 27 мая 2015 г.) мы здесь не приводим ввиду его большого объема (17 страниц текста), но его можно получить по официальному запросу в Октябрьский районный суд г. Пензы. Такое решение создало официальный судебный прецедент, на который можно ссылаться при обращении в суд своего города. По сведениям, поступающим в Ассоциацию медицинских физиков России (АМФР), подобные судебные рассмотрения уже состоялись в нескольких крупных городах с положительным исходом для истцов, правда, работающих в основном в подразделениях лучевой терапии.

Как видно из табл.1, в основе методики классификации условий труда лежит понятие максимальной мощности потенциальной дозы (МПД) за год. МПД в [20] трактуется как «максимальная потенциальная эффективная (эквивалентная) доза излучения, которая может быть получена за календарный год при работе с источниками ионизирующих излучений в стандартных условиях на конкретном рабочем месте». При отсутствии на рабочих местах радиоактивных газов и аэрозолей МПД вычисляется по формуле:

$$МПД = 1{,}7 \times H^{внеш.}, \qquad (1)$$

где МПД – максимальная потенциальная эффективная доза за год, мЗв/год; $H^{внеш.}$ – мощность амбиентного эквивалента дозы внешнего излучения на рабочем месте, определенная по данным радиационного контроля, мкЗв/ч; 1,7 – коэффициент, учитывающий стандартное время облучения работников в течение календарного года (1700 часов в год для персонала группы «А») и размерность единиц (10^3 мкЗв/мЗв).

Но для персонала подразделений ядерной медицины определить значения МПД по формуле (1) невозможно, т.к. при проведении даже типовых процедур РНД и РНТ непрерывно изменяются геометрия облучения, спектр воздействующего на работника фотонного излучения и продолжительность профессионального облучения в той или иной рабочей зоне, от того или иного пациента. Сами пациенты, которым введены РФП, представляют собой практически неуправляемые мобильные источники излучения, и в этих условиях само понятие «конкретного рабочего места» становится бессодержательным. Кроме того, в формуле (1) не учитывается вклад в МПД от внешнего облучения кожи от ее возможных радиоактивных загрязнений и от внутреннего облучения организма работника при возможной инкорпорации радионуклидов. Вследствие этого результаты разовых измерений мощности дозы фотонного излучения будут заведомо нерепрезентативными, а формула (1) становится неприемлемой.

Надеяться на изменения подзаконного акта [18] в обозримом будущем не приходится, поскольку никакие ошибки нормотворчества соответствующими органами не признаются и, соответственно, не устраняются до прекращения действия нормативного правового акта в целом.

Классическим примером подобной ситуации может служить эволюция норматива по предельно-допустимой мощности дозы гамма-излучения от тела пациента, выходящего из отделения ядерной медицины. В НРБ-76/87 он вообще был проигнорирован, в НРБ-96 он был установлен как не более 1 мкЗв/ч (!) на расстоянии 0,1 м (!) от тела пациента для всех радионуклидов. В действительности подобная мощность дозы всегда существенно превышает указанный норматив при любом радионуклидном диагностическом исследовании *in vivo*, не говоря уж о РНТ. Если бы этот норматив был бы реально применен на практике, то это привело бы к немедленному закрытию всех подразделений РНД и РНТ по всей России. К счастью, этого не произошло, и этот норматив просто был проигнорирован как проверяющими органами, так и практикующими радиологами. В следующей версии НРБ-99 данный норматив был существенно смягчен, составив 3 мкЗв/ч на расстоянии 1 м от тела пациента при введении в организм больных лишь терапевтических РФП. Хотя для диагностических РФП ограничения по предельно-допустимой мощности дозы были сняты вообще, для отделений РНТ даже этот смягченный норматив создал непреодолимые трудности, заставляя задерживать больных на закрытом режиме в «активных» палатах на такие сроки, которые были никак не оправданы клиническими показаниями к столь продолжительной госпитализации. И только в НРБ-99/2009 [1] данный норматив был еще больше смягчен до научно обоснованных и приемлемых для практики РНТ значений мощности амбиентного эквивалента дозы по четырем наиболее применяемым радионуклидам. В частности, для курсов РНТ с ^{131}I предельно-допустимая мощность дозы составила 20 мкЗв/ч на расстоянии 1 м от тела пациента при его выписке из стационара. Как было отмечено выше, в проекте НРБ-2019 к ним были добавлены еще 5 радионуклидов.

Тем не менее, приведем наши предложения, разработанные приведенного здесь анализа и основанные на многолетнем опыте работы в подразделении ядерной медицины.

1. Наличие вредных условий труда при работах с источниками ионизирующих излучений, в том числе и персонала подразделений ядерной медицины, должно устанавливаться при работе персонала групп А и Б в

условиях любого уровня профессионального облучения, в том числе и при соблюдении допустимых пределов индивидуальных доз облучения, регламентированных в НРБ-99/2010. В связи с этим в формулировку п. 64 подзаконного акта [18] должны быть внесены соответствующие изменения.

2. Формулу (1) из подзаконного акта [18] следует считать неприменимой для СОУТ в подразделениях ядерной медицины вследствие: 1) отсутствия аттестованной методики измерений величины МПД; 2) невозможности точного и непрерывного контроля геометрии и радиационно-физических характеристик внешнего облучения персонала от пациентов с введенными в организм РФП; 3) невозможности точного учета вклада от радиоактивной загрязненности кожи и от возможной инкорпорации радиоактивности в общий уровень профессионального облучения вследствие отсутствия аттестованных методик измерений; 4) невозможности учета вклада в общую дозу от обращения с твердыми и жидкими РАО, содержащими α- и ß-излучающие радионуклиды, также вследствие отсутствия аттестованных методик измерений.
3. С учетом наших предложений по п.1 и 2, установить для всего персонала групп А и Б подразделений РНД и РНТ наличие вредных условий труда по подклассу 3.2 по результатам проведения СОУТ в рабочих помещениях с наиболее высоким уровнем радиации («активные» палаты, генераторная, фасовочная, процедурная, станция спецочистки жидких РАО).

Нормативная документация по пенсионному обеспечению

Из всех перечисленных выше социальных льгот для персонала подразделений ядерной медицины наибольшее число затруднений вызывает реализация назначения льготной пенсии. Именно по этому вопросу в АМФР чаще всего обращаются работники этих подразделений, которым территориальные органы Пенсионного фонда России (ПФР) отказывают в назначении пенсии и которым приходится подавать иски в суд. Следует отметить, что по результатам судебного рассмотрения условий труда такие иски, как правило, удовлетворяются. Возникновение подобных ситуаций полностью обусловлено несовершенством соответствующих НД по пенсионному законодательству.

В настоящее время основным НД по назначению льготной пенсии являются Списки № 1 и 2 [19]. В частности, Списком № 1 (раздел XIX, позиция 12300000-17541) право на досрочную пенсию предоставлено «работникам учреждения здравоохранения, постоянно и непосредственно работающим с радиоактивными веществами с активностью на рабочем месте свыше 10 мКи радия-226 или эквивалентного по радиотоксичности количества радиоактивных веществ». Именно эта формулировка не позволяет однозначно решить вопрос о назначении льготной пенсии по следующим причинам: 1) радионуклид ^{226}Ra в медицине не применяется вообще; 2) ни в одном из действующих НД нет разъяснения понятия «радиотоксичность»; 3) аналогичным образом, нет разъяснения относительно того, по какому физическому фактору следует оценивать эквивалентность по радиотоксичности тех или иных радионуклидов.

АМФР ранее обратилась в Минтруд РФ (письмо АМФР № 13/01-2019 от 23.01.2019) с просьбой предоставить пояснения по данным понятиям в связи с многочисленными обращениями работников подразделений ядерной медицины по этому поводу. Минтруд РФ в своем ответе (письмо 21-1/В-136 от 11.02.2019) предложил оценивать эквивалентность радиотоксичности по величине отношения допустимых концентраций рассматриваемого радионуклида и ^{226}Ra в воздухе рабочих помещений. В своем ответе на это заключение АМФР (письмо в Минтруд РФ № 17/01-2019 от 23.02.2019) выразила несогласие с такой трактовкой по следующей причине. Дело в том, что указанная трактовка была основана на мнении Российской академии наук (РАН), изложенном в письмах № 10169-7462.1-116 от 31.12.1995 и № 2-10169-7512/217 от 08.04.1996. Однако анализ этих писем показывает, что в них имеют место следующие грубые ошибки, не позволяющие считать изложенные там рекомендации научно и юридически обоснованными:

- В действовавших на то время нормативных документах НРБ-76/87 и ОСП 72/87, на которые содержится ссылка в указанных письмах РАН, отсутствует не только определение понятия «радиотоксичность радионуклидов», но и даже сам этот термин. Поэтому предложенную в письмах РАН трактовку этого понятия, якобы основанную на указанных документах, нельзя считать юридически корректной, поскольку и по настоящее время в отечественных нормативных документах официальное разъяснение этого понятия отсутствует.
- Предложенная в тех же письмах РАН методика определения эквивалентной по радиотоксичности активности радиоактивных веществ базируется на математической формуле, где эквивалентная по радиотоксичности активность радионуклида вычисляется по отношению значений допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны оцениваемого радионуклида и ^{226}Ra. Во-первых, такой формулы нет ни в одном из действовавших на то время нормативных документах. Во-вторых, сама эта формула ошибочна, поскольку в ней не соблюдается правило сохранения размерности физических величин, так как указанное отношение является безразмерным, а якобы определяемая по этой формуле активность оцениваемого радионуклида должна иметь размерность, оцениваемую в единицах беккерели или кюри. Поэтому данную формулу с профессиональной точки зрения следует считать не просто ошибочной, а даже неграмотной.

В связи с этим Минтруд РФ направил повторный запрос в РАН (письмо № 21-1/10/В-4904 от 25.06.2019). Был получен ответ из РАН (письмо № 2-10103-7415/906 от 28.08.2019), к которому было приложено заключение Отделения медицинских наук РАН. В результате анализа указанного заключения, проведенного в АМФР, было установлено, что предложенная РАН уже другая трактовка понятия «эквивалентное по радиотоксичности количество радиоактивных веществ» снова является ошибочной с профессиональной точки зрения и неправомерной с юридической точки зрения по следующим причинам:

1. В заключении РАН ошибочно указано, что «В последние годы на национальном и международном уровнях определены критерии радиотоксичности радионуклидов в терминах значений риска радиационно-обусловленной индукции возможных онкологических заболеваний». На самом деле в российских и международных НД и рекомендациях вообще отсутствует официально принятая трактовка понятия «радиотоксичность» и, тем более, определение критерия радиотоксичности, в том числе и в терминах радиационного риска (РР).
2. Была сделана ошибочная ссылка на Публикацию 1578 МАГАТЭ [20], в частности, на Требование 29 этой Публикации. Во-первых, Требование 29 относится к регламентации не профессионального облучения персонала, а техногенного облучения населения. Во-вторых, в Требовании 29 речь идет только об установлении предельных доз такого облучения лишь для населения, а понятие РР там вообще не упоминается.

Таблица 2

Используемые в ядерной медицине радионуклиды с активностями, эквивалентными ^{226}Ra по уровню внешнего облучения персонала
Radionuclides used in nuclear medicine with activities equivalent to ^{226}Ra in terms of the level of external irradiation of personnel

Радионуклид, технология применения ИИИ	Активность ИИИ, эквивалентная 10 мКи ^{226}Ra по мощности дозы гамма-излучения (Список № 1), мКи	Активность ИИИ, эквивалентная 0,1 мКи ^{226}Ra по мощности дозы гамма-излучения (Список № 2), мКи	Максимальная активность ИИИ на рабочем месте, мКи	ИИИ с максимальной активностью на рабочем месте
^{18}F позитронная эмиссионная томография	16	0,16	150	Облученная мишень циклотрона
^{99m}Tc однофотонная эмиссионная компьютерная томография	118	1,18	500	Радионуклидный генератор ^{99}Mo/^{99m}Tc
^{131}I радионуклидная терапия рака щитовидной железы	42	0,42	170	Заводская фасовка радиофармпрепарата для радионуклидной терапии

3. Аналогичным образом, точно так же неправомерна ссылка авторов заключения РАН на п.157 Публикации 103 МКРЗ [7], поскольку там речь идет только об области применения величины эффективной дозы облучения, а не об использовании величины РР в качестве критерия радиотоксичности.
4. Авторы заключения РАН указывают: «… необходимо поставить вопрос о соотношении уровней радиотоксичности радия-226 в условиях внешнего и внутреннего облучения … в терминах величины пожизненного атрибутивного риска…». Тем самым предлагается использовать значения РР в качестве критерия радиотоксичности, но при этом не приводятся никакие конкретные рекомендации по пороговым значениям РР для того, чтобы данный критерий стал количественным и пригодным для формирования однозначной трактовки понятия «эквивалентное по радиотоксичности количество радиоактивных веществ».
5. Кроме того, данное предложение, помимо неконкретности, следует оценить как юридически несостоятельное и научно не обоснованное по следующим причинам: 1) Ни в одном из основных отечественных НД [1, 4] и международных рекомендациях [7, 20] не предлагается оценивать уровень вредного воздействия хронического профессионального облучения персонала по величине РР. 2) В настоящее время нет общепринятой методики расчета РР именно при хроническом облучении. 3) Исходной информацией для расчета РР однократного облучения служат эффективная доза и эквивалентные дозы облучения отдельных органов, а именно эти дозы в НРБ-99/2009 предписывается использовать для оценки опасности профессионального облучения персонала, но не соответствующие значения РР.

Таким образом, обе предложенных РАН трактовки понятия «эквивалентное по радиотоксичности количество радиоактивных веществ» являются ошибочными с профессиональной точки зрения и неправомерными с юридической точки зрения. В связи с этим методика определения эквивалентной по радиотоксичности активности радиоактивных веществ остается нормативно не закрепленной ни в нормативных правовых актах, регулирующих досрочное пенсионное обеспечение, ни в документах, регламентирующих деятельность с радиоактивными веществами.

В связи с этим АМФР подготовила собственное предложение по трактовке указанного понятия. АМФР считает, что эквивалентность радиотоксичности следует оценивать по мощности дозы внешнего гамма-облучения от радиоактивных веществ с максимально возможной активностью на рабочем месте сравнительно с мощностью дозы внешнего облучения от 10 мКи ^{226}Ra. С целью конкретизации значений активности источников ионизирующих излучений (ИИИ) в АМФР были проведены соответствующие расчеты, в соответствии с которыми были получены следующие результаты (табл. 2).

Позиция АМФР была поддержана Санкт-Петербургским НИИ радиационной гигиены им. проф. П.В. Рамзаева Роспотребнадзора., который направил в РАН ответ на запрос от Отделения ПФР по Москве и Московской обл. № МТ-06/25427 от 08.07.2019. Там указано, что радиотоксичность должна определяться по суммарной эффективной дозе внешнего и внутреннего облучения. Степень эквивалентности при внутреннем облучении должна оцениваться по отношению соответствующих дозовых коэффициентов, а при внешнем облучении – по отношению соответствующих керма-постоянных. В частности, при работах с ^{18}F в ПЭТ-центрах именно внешнее облучение на 99,9 % определяет дозы профессионального облучения персонала.

Подводя итог рассмотренной здесь переписки, необходимо констатировать, что в обозримое время не следует ждать какой-либо коррекции основного документа по льготному обеспечению – Списков № 1 и 2 [19]. В связи с этим целесообразно через Минтруд РФ и РАН добиться легализации в ПФР разъяснения от АМФР по эквивалентности радиотоксичности для тех радионуклидов, с которыми проводят работы в подразделениях ядерной медицины, после чего соответствующие указания могут быть разосланы в территориальные органы ПФР.

Заключение

Показано, что дальнейшее развитие отечественной ядерной медицины невозможно без кардинальной переработки действующих в настоящее время нормативных актов в области обеспечения радиационной безопасности в подразделениях радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии. Это относится к нормативным актам как федерального, так и ведомственного уровня. Такая переработка позволит существенно поднять уровень радиационной безопасности пациентов, персонала, отдельных лиц из населения и окружающей среды, гармонизировать нормативную документацию с международными рекомендациями, а также обеспечить социальную справедливость при определении вредных условий труда и назначении льготных пенсий для персонала подразделений ядерной медицины.

Radiation Safety in Nuclear Medicine: Report II. Normative Documents

B.Ya. Narkevich[1,2]

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

Contact person: Narkevich Boris Yaroslavovich: narvik@yandex.ru

ABSTRACT

The specifics of improving current regulatory acts on nuclear medicine under the conditions of the "regulatory guillotine" are considered. The current state of regulatory documentation on ensuring the radiation safety of patients, personnel, individuals from the population and the environment, as well as on assessing working conditions and pension provision for personnel of domestic nuclear medicine units, is analyzed. The presence of a large number of provisions that are scientifically unsubstantiated and inconsistent with international recommendations and many years of nuclear medicine practice is shown. A number of proposals have been developed to introduce appropriate amendments to regulatory documents intended for practical use after the end of the “regulatory guillotine”.

Key words: *radiation safety, medical radiology, regulatory documentation, the need for improvement, “regulatory guillotine”*

For citation: Narkevich BYa. Radiation Safety in Nuclear Medicine: Report II. Normative Documents. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):18-25.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-18-25

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. СанПиН 2.6.1.2523–09. Нормы радиационной безопасности НРБ 99/2009. Санитарные правила и нормативы. 2009.
2. Губин А.Т., Сакович В.А. Предложения по включению в НРБ-2019 раздела по радиогенному риску // Радиационная гигиена. 2019. Т.12, № 1. С. 122-128.
3. Заключение Российской научной комиссии по радиологической защите по результатам заседания 13 мая 2019 г. // Радиация и риск. 2019. Т.28, № 2. С. 5-7.
4. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. СП 2.6.1.2612–10. В ред. изменений № 1, утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16.09.2013 № 43.
5. Application of the Concepts of Exclusion, Exemption and Clearance: Safety Guide // Safety Standards Series. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2004. ISSN 1020- 525X; no. RS-G-1.7. STI/PUB/1202.
6. Терминология, используемая в области ядерной безопасности и радиационной защиты: Глоссарий МАГАТЭ по вопросам безопасности. Вена: МАГАТЭ, 2007. STI/PUB/1290.
7. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиационной защите. Публикация 103 МКРЗ. Пер. с англ. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана». 2009. 344 с.
8. Опасные количества радиоактивного материала (D-величины). EPR-D-VALUES 2006. Аварийная готовность и реагирование. Вена: МАГАТЭ, 2010.
9. Наркевич Б.Я., Малаева Н.С., Зиновьева Н.П. Радиоактивная загрязненность рабочих поверхностей «чистыми» гамма-излучателями: Концепция и технология нормирования // Медицинская физика. 2000. № 8. С. 40-47.
10. МУ 2.6.1.1892–04. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов.
11. СанПиН 2.6.1.3288–15. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при подготовке и проведении позитронной эмиссионной томографии.
12. МУ 2.6.1.3151–13. Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований: Методические указания. М.: 2014.
13. Applying Radiation Safety Standards in Nuclear Medicine. Jointly Sponsored by the International Atomic Energy Agency, et al // Safety Reports Series.Vienna: IAEA, 2005. ISSN 1020–6450 ; no. 40. STI/PUB/1207.
14. МУ 2.6.1.2808–10. Обеспечение радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики методами радиоиммунного анализа *in vitro*.
15. СанПиН 2.6.1.2368–08. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников.
16. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ. Ред. от 31.12.2014.
17. О специальной оценке условий труда: Федеральный закон РФ от 28 декабря 2013 г. № 426-ФЗ.
18. Методика проведения специальной оценки условий труда. Приложение № 1 к приказу Минтруда РФ от 24.01.2014 № 33н.
19. Списки № 1 и № 2 и другие списки производств, работ, профессий, должностей и показателей, дающих право на льготное пенсионное обеспечение и пенсию за выслугу лет. М.: Минтруд РФ. 1999.
20. Радиационная защита и безопасность источников излучения: Международные основные нормы безопасности. Вена: МАГАТЭ, 2015. GSR Part 3. STI/PUB/1578

REFERENCES

1. SanPiN 2.6.1.2523-09. Radiation Safety Standards NRB-99/2009. Sanitary Rules and Regulations. 2009 (In Russian.).
2. Gubin A.T., Sakovich V.A. Proposals for Inclusion in the NRB-2019 of the section on radiogenic risk. Radiation Hygiene. 2019;12;1:122-128. (In Russian.)].
3. Conclusion of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection Based on the Results of the Meeting on May 13, 2019. Radiation and Risk. 2019;28;2:5-7. (In Russian.).
4. Basic Sanitary Rules for Ensuring Radiation Safety OSPORB-99/2010. SP 2.6.1.2612-10. As amended by No. 1, approved by the Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 43 of September 16, 2013 (In Russian.).
5. Application of the Concepts of Exclusion, Exemption and Clearance. Safety Guide. Safety Standards Series. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2004. ISSN 1020- 525X; no. RS-G-1.7. STI/PUB/1202.
6. IAEA Safety Glossary. Terminology Used in Nuclear Safety and Radiation Protection. Vienna, IAEA, 2007. STI/PUB 1290. (In Russian.).
7. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Publication 103 ICRP. Moscow, Alana Publ., 2007;37:2-4 (In Russian.).
8. Dangerous Quantities of Radioactive Material (D-Values). EPR-D-Values 2006. Vienna, IAEA, 2006 (In Russ.).
9. Narkevich B.Ya., Malaeva N.S., Zinovyeva N.P. Radioactive Contamination Surfaces with "clean" Gamma Emitters: Concept and Standardization Technology. Medical Physics 2000;8:40-47. (In Russian.).
10. MU 2.6.1.1892–04. Hygienic Requirements for Ensuring Radiation Safety During Radionuclide Diagnostics Using Radiopharmaceuticals. (In Russian.).
11. SanPiN 2.6.1.3288-15. Hygienic Requirements for Ensuring Radiation Safety in the Preparation and Conduct of Positron Emission Tomography (In Russian.).
12. MU 2.6.1.3151–13. Evaluation and Accounting of Effective Doses in Patients During Radionuclide Diagnostic Studies. Guidelines. Moscow Publ., 2014 (In Russian.).
13. Applying Radiation Safety Standards in Nuclear Medicine. Jointly Sponsored by the International Atomic Energy Agency, et al. Safety Reports Series.Vienna: IAEA, 2005. ISSN 1020–6450 ; no. 40. STI/PUB/1207.
14. MU 2.6.1.2808-10. Ensuring Radiation Safety During Radionuclide Diagnostics Using in Vitro Radioimmunoassay Methods (In Russ.ian).
15. SanPiN 2.6.1.2368–08. Hygienic Requirements for Ensuring Radiation Safety During Radiation Therapy Using Open Radionuclide Sources. (In Russian.).
16. he Labor Code of the Russian Federation dated December 30, 2001 No. 197-FZ. As Amended on December 31, 2014 (In Russian.).
17. On a Special Assessment of Working Conditions. Federal Law of the Russian Federation of December 28, 2013 No. 426-ФЗ. (In Russian.).
18. Methodology for Conducting a Special Assessment of Working Conditions. Appendix No. 1 to the Order of the Ministry of Labor of the Russian Federation dated 01.24.2014 No. 33n. (In Russian.).
19. Lists No. 1 and No. 2 and Other Lists of Productions, Works, Professions, Positions and Indicators, Giving the Right to Preferential Pension Provision and Long Service Pension. Moscow Publ., 1999. (In Russ.ian).
20. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. Vienna, IAEA, 2014. IAEA Safety Standards Series. ISSN 1020–525X; no. GSR Part 3. STI/PUB/1578. (In Russian.).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена одним автором.
Поступила: 17.07.2021. Принята к публикации: 05.09.2021.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. The article was prepared by one author.
Article received: 17.07.2021. Accepted for publication: 05.09.2021

Е.Ю. Москалева, А.Н. Романцова, Ю.П. Семочкина, А.В. Родина, И.В. Чешигин, А.С. Дегтярев, А.С. Жирник

АНАЛИЗ ПОЯВЛЕНИЯ МИКРОЯДЕР В ЭРИТРОЦИТАХ И АКТИВНОСТИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ МЫШЕЙ БЫСТРЫМИ НЕЙТРОНАМИ В НИЗКИХ ДОЗАХ

НИЦ «Курчатовский институт», Москва

Контактное лицо: Елизавета Юрьевна Москалева: moskalevaey@mail.ru; Moskaleva_EY@nrcki.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ уровня цитогенетических повреждений и активности пролиферации клеток костного мозга у мышей линии C57BL/6 при пролонгированном облучении животных быстрыми нейтронами в диапазоне низких доз 10 – 500 мГр.

Материал и методы: В экспериментах использовали самцов мышей линии C57BL/6 в возрасте 7–8 и 16 нед. Облучение проводили на установке ОР-М в поле быстрых нейтронов и гамма-квантов с использованием пяти Pu(α,n)Be радионуклидных источников с высоким значением выхода быстрых нейтронов при суммарной мощности дозы от нейтронов и сопутствующих гамма-квантов 2,13 мГр/ч. В клетках костного мозга контрольных и облученных мышей анализировали частоту полихроматофильных (ПХЭ) и нормохромных (НХЭ) эритроцитов с микроядрами (МЯ) и соотношение ПХЭ и НХЭ при световой микроскопии. Активность пролиферации клеток костного мозга оценивали по количеству Ki-67$^+$-клеток. Параметры клеточного цикла и уровень апоптоза исследовали после окрашивания ДНК красителем DAPI с помощью проточной цитометрии. Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента с использованием компьютерной программы Origin.

Результаты: Обнаружено, что пролонгированное облучение мышей в дозах от 10 до 500 мГр через 24 ч приводило к статистически значимому повышению частоты ПХЭ с МЯ при всех исследованных дозах. Зависимости этого показателя от дозы в исследованном диапазоне не наблюдали. Повышение частоты ПХЭ с МЯ при дозе 500 мГр сохранялось, по крайней мере, до 72 ч. Достоверное повышение частоты НХЭ с МЯ через 24 ч после облучения обнаружено только при дозе 500 мГр, и оно сохранялось до 48 ч. При этой дозе обнаружено также снижение количества ядросодержащих клеток в костном мозге через 24 – 72 ч после воздействия, снижение через 24 ч после облучения мышей количества Ki-67$^+$-клеток, блок клеточного цикла в фазе G_2/M и снижение клеток в фазе G_0/G_1, но уже через 48 ч нарушения в клеточном цикле отсутствовали.

Заключение: Показано, что для однократного общего пролонгированного облучения мышей в низких дозах (10 – 500 мГр) при анализе частоты ПХЭ с МЯ в костном мозге регистрируются цитогенетические повреждения, что свидетельствует о генетической опасности действия даже таких низких уровней облучения быстрыми нейтронами. Снижение количества Ki-67$^+$-клеток и блок клеточного цикла в фазе G_2/M обнаружено только после облучения мышей в дозе 500 мГр и только через 24 ч после воздействия, а количество ядросодержащих клеток в костном мозге при этой дозе было снижено до 72 ч.

Ключевые слова: *микроядра, костный мозг, клеточный цикл, пролиферация клеток, Ki-67, быстрые нейтроны, пролонгированное облучение, низкие дозы, мыши*

Для цитирования: Москалева Е.Ю., Романцова А.Н., Семочкина Ю.П., Родина А.В., Чешигин И.В., Дегтярев А.С., Жирник А.С. Анализ появления микроядер в эритроцитах и активности пролиферации клеток костного мозга после пролонгированного облучения мышей быстрыми нейтронами в низких дозах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 6. С.26–33.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-26-33

Введение

В природе практически единственным естественным источником нейтронов является космическое излучение, в основном, поток протонов, под действием которых в атмосфере образуются нейтроны. Они вносят определенный вклад в эффективную дозу облучения населения. Облучению нейтронами в процессе профессиональной деятельности подвергаются сотрудники, занятые в атомной промышленности, хотя в профессиональном облучении в этой сфере доза от нейтронов составляет лишь небольшую часть от общей получаемой эффективной дозы. В медицинских учреждениях облучение низкими дозами вторичных нейтронов во многом связано с использованием пучков фотонов высоких энергий, образующихся при работе ускорителей электронов и протонов. Средняя индивидуальная эффективная доза нейтронов за всю жизнь оценивается как 6 мЗв для населения на уровне земли, 30 мЗв для экипажей самолетов, но она может быть значительно выше для пациентов, получающих лучевую терапию пучками фотонов, протонов и ионов[1], а также лучевую терапию с использованием нейтронов.

Действие нейтронов характеризуется высоким коэффициентом ОБЭ. Так, показано, что по критериям снижения митотического индекса и образования аберраций хромосом в клетках костного мозга после общего облучения мышей F1(CBAxC57BL/6) быстрыми нейтронами с энергией 1,5 МэВ в дозах 0,25–2,5 Гр при мощности дозы 23,9 сГр/с, ОБЭ быстрых нейтронов через 24 и 72 ч после облучения составляла от 4,1 ± 0,1 до 7,3 ± 0,1 [2]. ОБЭ нейтронов деления с энергией 1,3 МэВ при мощности дозы 7 мГр/мин в дозах 0,2 – 0,6 Гр по отношению к рентгеновскому облучению для индукции микроядер (МЯ) в ретикулоцитах периферической крови мышей ICR была оценена в 1,9±0,3, в то время как для индукции апоптоза лимфоцитов в тимусе значение ОБЭ было существенно выше и составило 4,6±0,5 [3].

Уровень повреждающего действия может зависеть не только от качества излучения, что определяется величиной ЛПЭ, но и от мощности дозы воздействия. Так, при оценке повреждения клеток по критерию образования двунитевых разрывов (ДР) ДНК, которые регистрировали по количеству фокусов γH2AX, показана значительная разница в их уровне после облучения лимфоцитов периферической крови человека быстрыми нейтронами с энергией 29,8 МэВ при относительно низкой (0,015 Гр/мин) и высокой (0,400 Гр/мин) мощности дозы в дозах от 0,125 до 2 Гр. Количество и размер фокусов γH2AX были более высокими после облучения с высокой мощностью дозы, а их репарация – более медленной [4]. Аналогичные результаты были получены при исследовании уровня повреждения ДНК лимфоцитов и образования МЯ в этих клетках при рентгеновском облучении мышей C57BL/6 в дозах 1– 4,45 Гр при высокой (1,03 Гр/мин) и низкой (0,31 сГр/мин) мощности дозы [5] и по уровню фокусов гистона γH2AX, т. е. ДР ДНК, и исследовании фокусов фосфорилированной формы серин/треониновой протеинкиназы, мутантной при атаксии-телеангиэктазии (pATM) при гамма-облучении МСК человека в дозах 30–300 мГр и мощности

дозы 0,1 и 30 мГр/мин [6]. Однако вопрос о возможности появления генетических нарушений при облучении животных быстрыми нейтронами в диапазоне малых и низких доз при низкой мощности дозы излучения практически не изучен.

В связи с этим целью настоящей работы явился анализ уровня цитогенетических повреждений и активности пролиферации клеток костного мозга у мышей линии C57BL/6 при пролонгированном облучении животных быстрыми нейтронами в дозах от 10 до 500 мГр при мощности дозы 2,13 мГр/ч (35,5 мкГр/мин).

В качестве маркера генетических повреждений использована частота появления полихроматофильных (ПХЭ, ретикулоциты) и нормохромных (НХЭ) эритроцитов с МЯ в костном мозге мыши. МЯ представляют собой небольшие ДНК-содержащие тельца в цитоплазме клеток, которые образуются в результате повреждения хромосом при действии ионизирующего излучения или химических агентов. Фрагменты поврежденных хромосом отстают от веретена деления на стадии анафазы. МЯ включают ацентрические фрагменты хромосом или целые хромосомы. Появление МЯ зависит степени повреждения ДНК клетки и активности репарации ДР ДНК. Радиационно-индуцированные хромосомные аберрации, регистрируемые как МЯ, в значительной мере являются следствием сохранения нерепарированных или репарированных с ошибками ДР ДНК при их репарации по пути негомологичного соединения концов.

Материал и методы

Лабораторные животные

В экспериментах использовали самцов мышей линии C57BL/6 (получены из питомника «Столбовая») в возрасте 7–8 и 16 нед с массой тела 18–20 г. Перед проведением экспериментов животные проходили адаптацию/акклиматизацию в карантине в течение 14 сут, после окончания которого их распределяли на экспериментальные группы путём рандомизации с исключением больных и ослабленных животных. Мышей содержали в стандартных условиях вивария, по 5 особей в клетке, со свободным доступом к воде и пище. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977) и требованиями этического комитета НИЦ «Курчатовский институт» по вопросам биомедицинских исследований.

Пролонгированное облучение мышей при действии нейтронного и гамма-излучения

Облучение мышей проводили на установке ОР-М НИЦ «Курчатовский институт» в стационарном поле быстрых нейтронов и сопутствующих гамма-квантов. Поле было сформировано в облучательном объеме установки (тоннель 2×2×25 м) с использованием пяти Pu(α,n)Be радионуклидных источников с высоким значением выхода быстрых нейтронов. Источники были разнесены в пространстве таким образом, чтобы в области размещения клеток с животными поле нейтронов было близким к равномерному. Энергетические распределения быстрых нейтронов и гамма-квантов, испускаемых каждым источником, были предварительно измерены с неопределенностью ~10 –15 %.

При длительных облучениях (до 10 суток) был обеспечен циклический световой режим (день/ночь) и контроль температуры. Осуществлялось также видеонаблюдение за животными с помощью видеокамеры Vstarcam C8838WIP (Shenzhen VStarcam Technology Co., Ltd, КНР) с периодической фиксацией изображения.

Дозиметрические измерения

При исследовании энергетических и пространственных распределений плотности потока излучений в поле пяти Pu(α,n)Be радионуклидных источников с определением мощности поглощённой дозы в требуемых точках стационарного радиационного поля измерения выполнялись с использованием цифрового спектрометра-дозиметра быстрых нейтронов и гамма-квантов SDMF-1206PRO.DB(DT) (ООО «Центр АЦП», Россия). Диапазон регистрируемых энергий быстрых нейтронов составлял от 0,1 до 11 МэВ, а гамма-квантов – от 0,1 до 6 МэВ. Средняя энергия нейтронов составила 3,5 МэВ.

Для измерения интегральных по энергии плотностей потока быстрых нейтронов с энергиями выше 2,5, 5,0 и 7,5 МэВ использовались также пороговые активационные детекторы быстрых нейтронов на основе реакций $^{31}P(n,p)^{31}Si$, $^{27}Al(n,p)^{27}Mg$ $^{27}Al(n,\alpha)^{24}Na$ и тепловых нейтронов на основе реакции $^{164}Dy(n,\gamma)^{165}Dy$. Все используемые детекторы являются составной частью радиометрического комплекса установки ОР-М НИЦ «Курчатовский институт».

На рис. 1 представлены в относительных единицах энергетические распределения обоих видов излучения Pu-α-Be источников, измеренные в сформированном поле излучения.

В контрольной точке, соответствующей центру клетки на уровне размещения животных, суммарная мощность поглощенной дозы быстрых нейтронов и гамма-квантов с энергией выше 0,1 МэВ составила 2,13 мГр/ч (35,5 мкГр/мин). Причем на нейтроны приходилось три четверти мощности поглощенной дозы – 1,57 мГр/ч. Величина поглощенной дозы определялась продолжительностью облучения, которая варьировала от 2 ч до 10 сут. В последующих разделах при оценке биологических эффектов приводится суммарная поглощенная доза, в которой на нейтроны приходится 75 % (далее в тексте как «облучение быстрыми нейтронами»).

Расчетные исследования и сопоставление с экспериментом позволили сделать заключение, что часть излучения, рассеянного в стенах, конструкциях и материалах

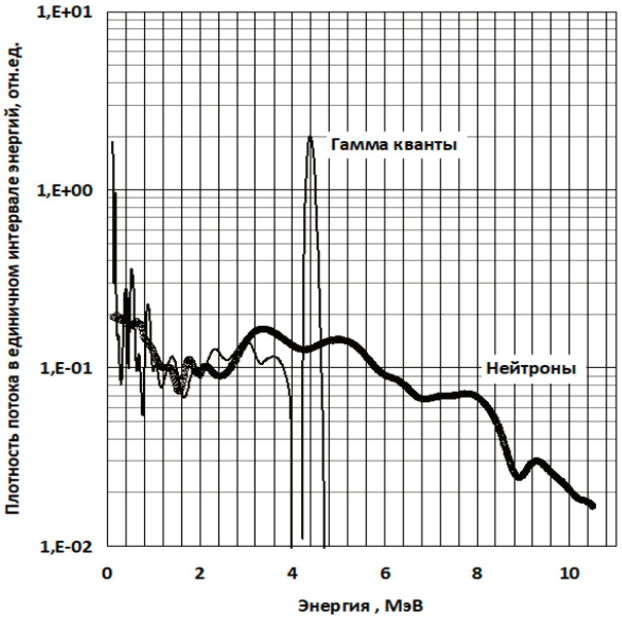


Рис. 1. Нормированные спектры быстрых нейтронов и сопутствующих гамма-квантов в стационарном радиационном поле, сформированном пятью Pu(α,n)Be радионуклидными источниками

Fig. 1. Normalized spectra of fast neutrons and accompanying gamma quanta in a stationary radiation field formed by five Pu (α, n) Be radionuclide sources

клетки, давало вклад в поглощенную дозу в указанном диапазоне энергий около 5 %.

Вклад медленных нейтронов (с энергией менее 0,1 МэВ), образующихся в результате рассеяния в стенах и конструкциях, оценен на основе результатов измерений потока излучений в окружающем клетки пространстве объемом более 10 м^3. Их вклад в мощность поглощенной дозы в месте пребывания мышей в клетках не превышал одного процента. Вклад сопутствующего гамма-излучения – рассеянного и образовавшегося в стенах за счет неупругого рассеяния и радиационного захвата нейтронов – в мощность поглощенной дозы также был оценен как незначительный.

Анализ количества микроядер в клетках костного мозга мышей

Контрольных и облученных животных умерщвляли через 24, 48 и 72 ч после облучения с помощью цервикальной дислокации. Костный мозг вымывали из каждой большой берцовой кости мыши 0,5 мл фетальной бычьей сыворотки (HyClone, США) в пробирку на 1,5 мл. Клетки собирали при центрифугировании при 800g в течение 5 мин. Надосадочную жидкость удаляли, оставляя ~ 20 мкл сыворотки, суспендировали в ней клетки и готовили мазки костного мозга на предметных стеклах. Фиксацию клеток проводили с использованием раствора метанола, окрашивание препаратов – с использованием азура и эозина по методу [7] с использованием набора готовых красителей «Лейкодиф 200» (Erba Lachema, Чешская Республика). При анализе МЯ в клетках костного мозга у каждой мыши подсчитывали по 2000 ПХЭ и НХЭ, подсчитывали количество этих клеток с МЯ, рассчитывали частоту ПХЭ и НХЭ с МЯ и процентное соотношение ПХЭ и НХЭ в препаратах.

Анализ содержания Ki-67$^+$-клеток, клеточного цикла и уровня апоптоза в клетках костного мозга мышей

Исследование проводили с помощью проточной цитометрии. Клетки костного мозга фиксировали и пермеабилизовали в 70 % этаноле при +4 °С в течение часа, после чего отмывали от этанола в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) трижды. Для блокировки неспецифического связывания образцы инкубировали в блокирующем буфере, содержащем 0,1 % бычьего сывороточного альбумина (БСА) при комнатной температуре 30 мин. Иммуноцитохимическое окрашивание белка Ki67 проводили в блокирующем буфере с использованием моноклональных антител к мышиному белку Ki67, меченных Alexa Fluor 647 (Biolegend, США), в концентрации 0,12 мкг/мл (разведение 1:400) с добавлением DAPI в концентрации 1 мкг/мл для окрашивания ДНК в течение 30 мин при комнатной температуре в темноте. После окрашивания образцы отмывали в ФСБ трижды и анализировали на проточном цитометре-сортере BD FACSAria Fusion (BD Bioscience, США). Долю апоптотических клеток оценивали как долю гиподиплоидных клеток.

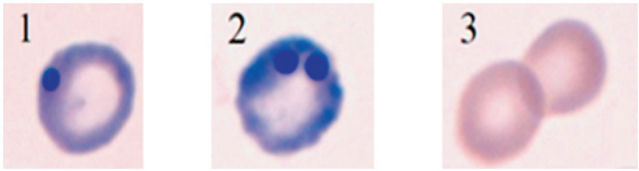


Рис. 2. Микроядра в ПХЭ в костном мозге через 24 ч после однократного пролонгированного общего облучения мыши быстрыми нейтронами в дозе 10 мГр. 1 – ПХЭ с одним МЯ; 2 – ПХЭ с двумя МЯ; 3 – НХЭ без МЯ
Fig. 2. Micronuclei in PCE in the bone marrow 24 h after a single prolonged general irradiation of mice with fast neutrons at a dose of 10 mGy. 1 – PCE with one MN; 2 – PCE with two MNs; 3 – NCE without MN

Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента с использованием компьютерной программы Origin. Результаты представлены в виде средних значений ± погрешность среднего. Отличия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Для выявления цитогенетических нарушений при однократном общем пролонгированном облучении мышей при действии нейтронного излучения в малых и низких дозах использованы результаты анализа количества МЯ в клетках костного мозга контрольных и облученных мышей через 24 ч после окончания облучения, как описано в разделе «Материалы и методы». Примеры регистрации МЯ в ПХЭ мышей показаны на рис. 2.

В разных сериях экспериментов количество МЯ в эритроцитах костного мозга контрольных (ложно облученных) мышей линии C57BL/6 составляло от 1,8±0,5 для мышей в возрасте 2–2,5 мес до 4,5±0,4 ‰ для животных в возрасте 4–4,5 мес при анализе ПХЭ и от 0,5±0,2 до 4,3±1,0 ‰ для НХЭ соответственно. Поэтому во всех экспериментах клетки костного мозга получали одновременно у контрольных и облученных животных соответствующих групп.

Результаты, полученные при исследовании костного мозга контрольных и облученных нейтронами в дозах от 10 до 500 мГр мышей, представлены в табл. 1.

Показано, что пролонгированное облучение мышей быстрыми нейтронами при низкой мощности дозы в дозах от 10 до 500 мГр приводило к статистически значимому повышению частоты появления ПХЭ с МЯ при всех указанных дозах. Зависимости частоты ПХЭ с МЯ от дозы в диапазоне доз от 10 до 100 мГр не наблюдали. Статистически значимое повышение частоты НХЭ с МЯ в костном мозге обнаружено только при дозе 500 мГр.

Следует отметить, что при пролонгированном облучении мышей нейтронами при более высокой мощности дозы авторы разных работ наблюдали пропорциональное дозе облучения увеличение частоты МЯ в ретикулоцитах в костном мозге и периферической крови: при мощности дозы 29,2– 41,7 мГр/ч и дозах 115–315 мГр [8]; при мощности дозы 420 мГр/ч и дозах 200– 600 мГр [3], при мощности дозы 7,18 мГр/ч и дозах 15–50,6 мГр [9]. Однако в

Таблица 1

Зависимость частоты ПХЭ и НХЭ с МЯ в костном мозге мышей через 24 ч после окончания облучения
Dependence of the frequency of PCE and NCE with MN in the bone marrow of mice 24 h after the end of the exposure

Доза облучения, мГр	Длительность облучения	Количество клеток, %		Частота клеток с микроядрами, ‰	
		ПХЭ	НХЭ	ПХЭ	НХЭ
0	0	50,7±2,1	49,3±2,1	4,5±0,4	3,5±0,6
10	4 ч 41 мин	41,9±2,5	58,1±2,5	7,4±0,8*	4,4±0,7
50	23 ч 28 мин	37,9±4,1*	62,1±4,1*	6,8±0,6*	2,8±0,6
100	1 сут 23 ч	52,3±3,4	47,7±3,4	6,7±0,8*	2,0±0,6
500	9 сут 19 ч	46,1±3,1	53,9±3,2	8,6±0,9*	6,2±0,8*

Примечание: * – отличия от контроля достоверны, $p<0,05$.

нашем исследовании мощность дозы была в 3,4–197 раз ниже, чем в указанных работах, и составляла только 2,13 мГр/ч. Соответственно различалась продолжительность облучения для достижения необходимой величины поглощенной дозы, что, по-видимому, способствовало активации процессов адаптации и репарации ДНК и восстановления части повреждений ДНК «под лучом», что и приводило к отсутствию дозовой зависимости в диапазоне малых доз в этих условиях. Аналогичное отсутствие зависимости повышения частоты МЯ в ПХЭ костного мозга от дозы было обнаружено при хроническом гамма-облучении мышей при очень низкой мощности дозы – 0,15 мГр/ч – в дозах 100 – 640 мГр [10], что подтверждает наше предположение о роли очень низкой мощности дозы в формировании отсутствия зависимости повышения частоты ПХЭ с МЯ в костном мозге от дозы при облучении животных нейтронами в диапазоне низких доз от 10 до 100 мГр.

Полученные результаты по индукции цитогенетических повреждений при облучении мышей быстрыми нейтронами в диапазоне малых доз коррелируют с данными о высокой канцерогенной активности нейтронного излучения, обобщенными в монографии [11]. В этой публикации приведены сведения о более высокой эффективности нейтронов по индукции опухолей у крыс по сравнению с γ-излучением при дозе 20 мГр и о канцерогенном действии нейтронов при облучении в дозах порядка 100 мГр (1,5 МэВ) и увеличении частоты опухолей яичников, легкого и гардеровых желез при дозе нейтронов 500 мГр (0,18 –1 МэВ). При более высоких дозах нейтронов (2,3–4,4 Гр) обнаружена высокая частота появления опухолей и у обезьян. Сопоставление с литературными данными полученных нами данных о цитогенетических нарушениях в клетках костного мозга, оцениваемых по повышению частоты ПХЭ с МЯ, при малых дозах облучения нейтронами с высокой частотой развития опухолей свидетельствует о потенциальной биологической опасности даже таких низких уровней нейтронного излучения.

Известно, что при рентгеновском и γ-облучении мышей в малых дозах развиваются защитные реакции, в том числе может развиваться адаптивный эффект, который заключается в развитии устойчивости к последующему облучению животных в более высоких дозах. В частности показано, что однократные низкие дозы гамма-излучения 0,1 и 0,5 Гр вызывают цитогенетический адаптивный ответ (частота МЯ в ПХЭ) в клетках костного мозга мыши, который сохраняется до 12 мес после облучения. Способность вызывать адаптивный ответ не зависит от возраста животных на момент адаптивного облучения; однократное γ-облучение в малых дозах снижает частоту ПХЭ с МЯ до уровня ниже спонтанного уровня в конце жизни животных в возрасте 20 мес [12], хотя в некоторых исследованиях показано более ограниченное развитие адаптивного эффекта [13]. Однако при хроническом облучении мышей нейтронами со средней энергией 20 МэВ при мощности дозы около 1 сГр/сут адаптивный эффект при последующем облучении мышей γ-излучением в дозе 1,5 Гр, в отличие от предварительного γ-облучения мышей в малых дозах 10 и 50 мГр, отсутствовал. Кроме того, у мышей-самцов 1-го поколения от спаривания облученных самцов через 2 недели после облучения и необлученных самок адаптивный эффект на гамма-облучение в малой дозе 10 сГр также отсутствовал, в отличие от мышей 1-го поколения после спаривания с необлученными самцами [8]. Отсутствие адаптивного эффекта при облучении нейтронами в низких дозах также свидетельствует о повреждающем действии таких доз нейтронов.

Соотношение между ПХЭ и НХЭ после облучения мышей в указанных дозах (табл. 1) было практически постоянным, за исключением снижения количества ПХЭ при дозе 50 мГр. Наблюдаемое при этой дозе перераспределение ПХЭ и НХЭ связано, скорее всего, со стимуляцией пролиферации и миграции в кровь клеток костного мозга. Такая стимуляция образования кроветворных клеток-предшественников, в том числе кроветворных стволовых клеток (c-kit$^+$-клеток), гранулоцитарных, гранулоцитарно-макрофагальных и эритроидных клеток-предшественников, была обнаружена при облучении мышей линии Kunming рентгеновским излучением с мощностью дозы 75 мГр/мин в дозах 50 и 75 мГр, но не 25 или 100 мГр, что было обусловлено повышением уровня секреции цитокинов, стимулирующих пролиферацию соответствующих клеток при таком облучении [14].

Динамику изменения частоты МЯ в ПХЭ и НХЭ исследовали после облучения мышей в дозах 10 и 500 мГр. Полученные результаты представлены на рис. 3а,б. Показано, что через 24 ч после облучения мышей нейтронами в дозах 10 и 500 мГр частота ПХЭ с МЯ возрастала с 1,8±0,3 ‰ в контроле до 4,1±0,4 и 4,8±0,4 ‰ соответственно. Через 48 и 72 ч после воздействия в дозе 10 мГр количество МЯ в этих клетках статистически значимо от контроля не отличалось. В то же время после облучения мышей в дозе 500 мГр частота ПХЭ с МЯ через 48 и 72 ч снижалась на 20 %, но достоверно превышала таковую в костном мозге ложно облученных мышей (рис. 3а).

Частота НХЭ с МЯ при дозе 10 мГр не отличалась от контроля во все сроки исследования, а при дозе 500 мГр она статистически значимо превышала контрольный уровень через 24 и 48 ч после облучения мышей (рис. 3б).

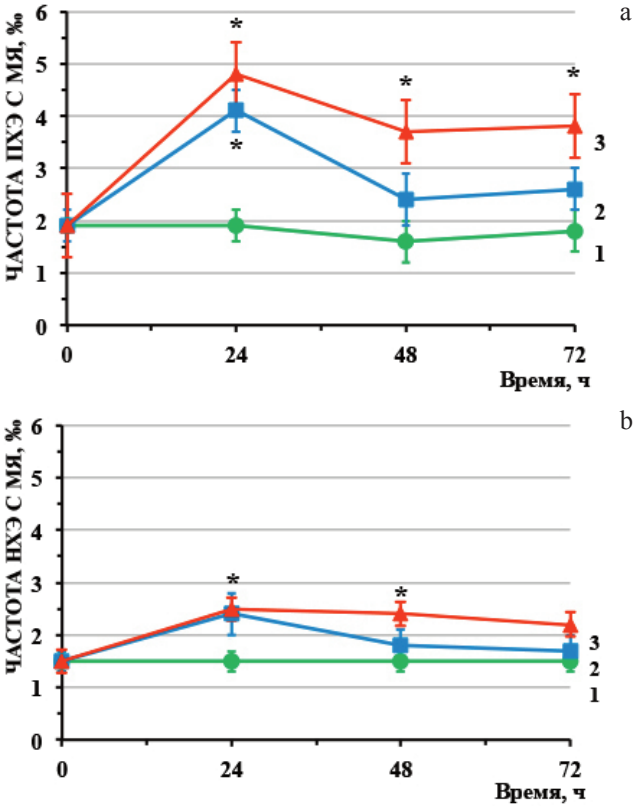


Рис. 3. Динамика изменения частоты ПХЭ (a) и НХЭ (b) с МЯ в костном мозге контрольных мышей линии C57BL/6 (1) и после однократного пролонгированного общего облучения быстрыми нейтронами в дозах 10 (2) и 500 мГр (3)

Fig. 3. Dynamics of changes in the frequency of (a) PCE and (b) NCE with MN in the bone marrow of control C57BL / 6 mice (1) and after a single prolonged general irradiation with fast neutrons at doses of 10 (2) and 500 mGy (3)

Таблица 2

Влияние облучения мышей линии C57BL/6 быстрыми нейтронами в низких дозах на количество Ki67⁺-клеток в костном мозге мышей в динамике после облучения
Effect of irradiation of C57BL/6 mice with fast neutrons at low doses on the number of Ki67⁺ cells in the bone marrow of mice in dynamics after exposure

Доза облучения, мГр	Количество Ki67⁺-клеток, %		
	Время после окончания облучения, ч		
	24	48	72
0	42,0 ± 0,5	38,7 ± 0,8	32,1 ± 2,4
10	40,9 ± 1,9	38,1 ± 0,6	35,1 ± 2,0
500	31,1 ± 2,5*	37,7 ± 1,2	37,2 ± 1,9

Примечание: * – отличия от контроля достоверны, $p<0,05$.

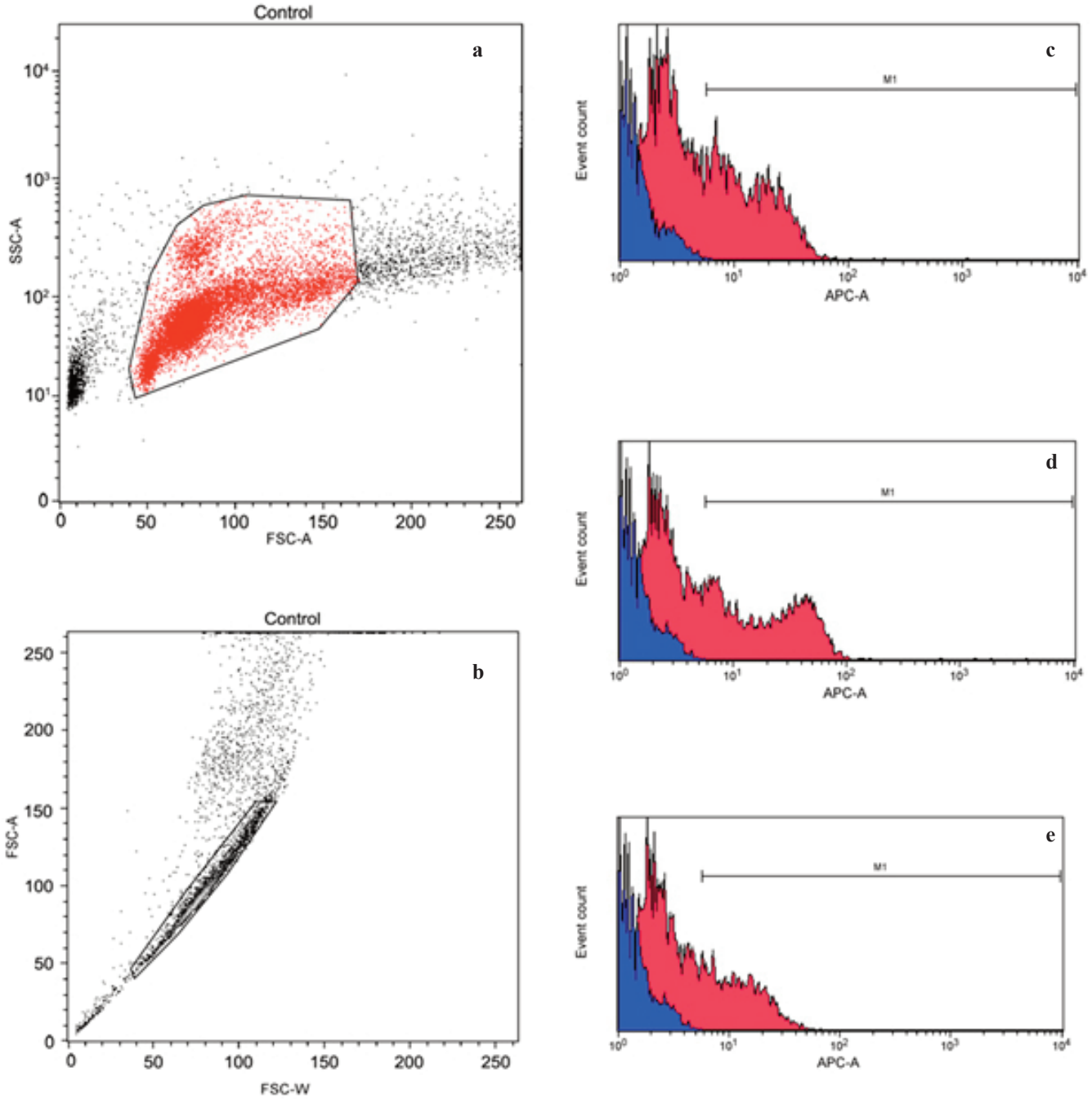


Рис. 4. Идентификация Ki-67⁺-клеток в суспензии клеток костного мозга.
a – прямое/боковое светорассеяние клеток; b – выбор для анализа популяции, не содержащей агрегатов клеток; c–e – примеры определения количества Ki-67⁺-клеток в костном мозге контрольных (c) и облученных в дозах 10 мГр (d) и 500 мГр (e) мышей
Fig. 4. Identification of Ki-67⁺ cells in bone marrow cell suspension. a – forward / lateral light scattering of cells; b – selection for analysis of a population that does not contain cell aggregates; c - e – examples of determining the number of Ki-67⁺ cells in the bone marrow of control (c) and irradiated at doses of 10 mGy (d) and 500 mGy (e)

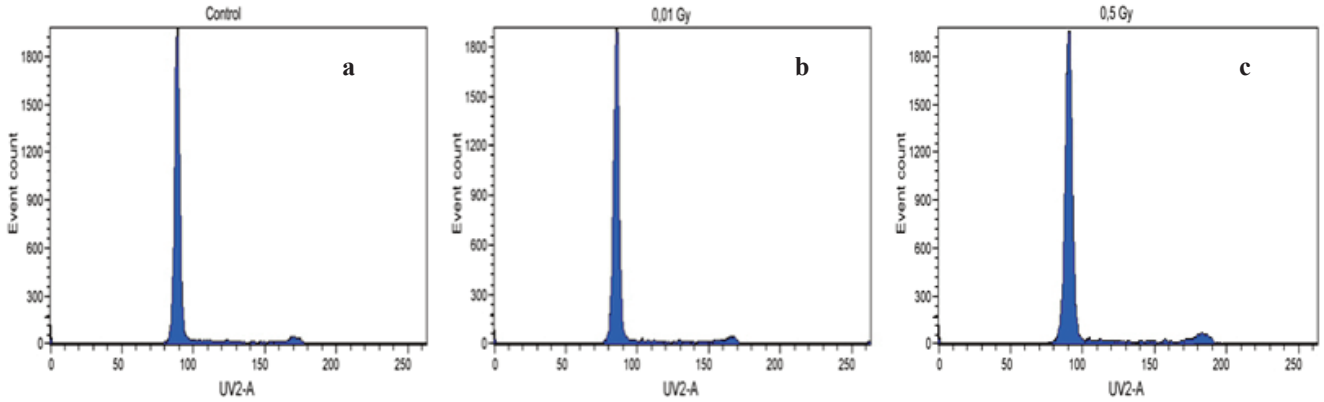


Рис. 5. Гистограммы распределения клеток костного мозга по фазам клеточного цикла у контрольных мышей (a) и у мышей, облученных быстрыми нейтронами в дозах 10 (b) и 500 (c) мГр через 24 ч после воздействия. Данные проточной цитометрии
Fig. 5. Histograms of the distribution of bone marrow cells by phases of the cell cycle in control mice (a) and in mice irradiated with fast neutrons at doses of 10 (b) and 500 (c) mGy 24 h after exposure. Flow cytometry data

Таблица 3

Количество ядросодержащих клеток в костном мозге, распределение клеток по фазам клеточного цикла и уровень апоптоза в динамике после облучения мышей линии C57BL/6 быстрыми нейтронами в низких дозах
The number of nucleated cells in the bone marrow, the distribution of cells over the phases of the cell cycle and the level of apoptosis in dynamics after irradiation of C57BL/6 mice with fast neutrons at low doses

Время после облучения, ч	Доза, мГр	Количество клеток, млн/бедро	Апоптоз,%	Количество клеток в фазе клеточного цикла, %		
				G_0/G_1	S	G_2/M
24	0	14,2 ± 0,7	2,7 ± 0,6	85,5 ± 0,5	11,0 ± 0,1	3,5 ± 0,5
	10	11,6 ± 0,6*	3,4 ± 0,7	86,9 ± 0,8	9,7 ± 0,8	3,5 ± 0,4
	500	10,9 ± 0,3*	3,3 ± 0,7	82,7 ± 0,9*	12,1 ± 1,0	6,0±0,7*
48	0	14,2 ± 0,7	2,4 ± 0,5	83,6 ± 0,7	12,4 ± 0,3	3,9 ± 0,3
	10	12,7 ± 1,1	3,3 ± 0,5	83,7 ± 0,4	12,5 ± 0,6	3,8 ± 0,2
	500	10,5 ± 0,5*	2,8 ± 0,6	82,9 ± 1,5	14,1 ± 1,2	3,8 ± 0,2
72	0	14,2 ± 0,7	2,7 ± 0,2	84,2 ± 0,4	12,2 ± 0,6	3,6 ± 0,2
	10	12,4 ± 1,5	2,3 ± 0,5	82,1 ± 0,7	13,9 ± 1,0	4,0 ± 0,3
	500	9,1 ± 0,7*	0,5 ± 0,1*	83,4 ± 1,1	13,0 ± 0,8	3,8 ± 0,5

Примечание: * – отличия от контроля достоверны, $p<0,05$.

Таким образом, через 24 ч после пролонгированного облучения мышей быстрыми нейтронами в дозах 10 и 500 мГр в костном мозге обнаружено повышение частоты ПХЭ с МЯ, которое при дозе 500 мГр было длительным и сохранялось, по крайней мере, до 72 ч. Достоверное повышение частоты НХЭ с МЯ обнаружено только после облучения мышей в дозе 500 мГр, которое оставалось повышенным до 48 ч.

Для исследования влияния облучения мышей быстрыми нейтронами на активность пролиферации клеток костного мозга проведен анализ количества $Ki67^+$-клеток методом проточной цитометрии, что позволило оценить долю клеток, находящихся в клеточном цикле в G_1, S и G_2/M фазах. Анализ количества клеток в отдельных фазах цикла проводили после окрашивания ДНК красителем DAPI. Одновременно исследовали количество ядросодержащих клеток в костном мозге.

На рис. 4 показан пример определения количества $Ki67^+$-клеток с помощью проточной цитометрии, а в табл. 2 приведены данные по изменению количества $Ki67^+$-клеток в костном мозге мышей в динамике после облучения животных в дозах 10 и 500 мГр. Показано, что статистически значимое снижение количества $Ki67^+$-клеток имело место только при дозе 500 мГр (табл. 2).

При исследовании параметров клеточного цикла (рис. 5, табл. 3) после облучения мышей в дозе 10 мГр ни в одном из сроков исследования нарушения клеточного цикла обнаружены не были. После облучения в дозе 500 мГр обнаружено накопление клеток в фазе G_2/M, что сопровождалось снижением доли клеток в фазе G_0/G_1 (рис. 5, табл. 3). Но уже через 48 ч блок клеточного цикла отсутствовал, и нарушений в клеточном цикле не наблюдалось.

При анализе количества ядросодержащих клеток в костном мозге показано, что во все сроки исследования – через 24, 48 и 72 ч после облучения – имело место статистически значимое снижение клеточности костного мозга только после облучения мышей в дозе 500 мГр. После облучения животных в дозе 10 мГр статистически значимые различия обнаружены только через 24 ч (табл. 3).

Увеличения уровня апоптоза клеток костного мозга у мышей, облученных быстрыми нейтронами в указанных дозах, через 24 и 48 ч после воздействия не регистрировали, но через 72 ч после облучения в дозе 500 мГр он был достоверно снижен (табл. 3). Такое снижение уровня апоптоза было бы возможно при усиленной гибели части клеток в период между 48 и 72 ч. Действительно, в этот период продолжалось снижение количества ядросодержащих клеток в костном мозге мышей, облученных в дозе 500 мГр (табл. 3). Длительное – по крайней мере, до 72 ч – сохранение в костном мозге повышенной частоты ПХЭ с МЯ при этой дозе свидетельствует о возможности сохранения и других типов клеток с повреждениями ДНК в рассматриваемый период. Это могут быть, в частности, клетки, в которых произошла репарация ДР ДНК, в том числе, за время остановки клеточного цикла, но при этом появились нарушения в структуре ДНК в результате репарации ДР ДНК с ошибками, например, при использования механизма негомологичного соединения концов в местах ДР. Гибель клеток с такими повреждениями может происходить преимущественно в процессе митоза по механизму митотической катастрофы, что приведет к последующему снижению гибели клеток по механизму апоптоза. Возможная последовательность таких событий представлена на рис. 6.

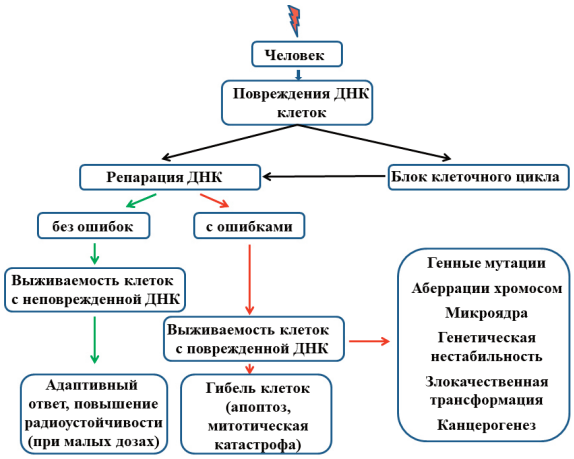


Рис. 6. Механизмы развития гибели и появления клеток с радиационно-индуцированной генетической нестабильностью в зависимости от активности и качества репарации ДНК
Fig. 6. Mechanisms of death and appearance of cells with radiation-induced genetic instability, depending on the activity and quality of DNA repair

Заключение

Показано, что при однократном общем пролонгированном облучении мышей быстрыми нейтронами при низкой мощности дозы (2,13 мГр/ч) в диапазоне малых и низких доз 10 – 500 мГр при анализе частоты ПХЭ с МЯ в клетках костного мозга регистрируются цитогенетические повреждения, что свидетельствует о биологической опасности таких воздействий. В указанном диапазоне доз частота появления ПХЭ с МЯ не зависела от дозы облучения мышей, что, по-видимому, обусловлено облучением с очень низкой мощностью дозы излучения. При дозе 500 мГр частота ПХЭ с МЯ остается повышенной, по крайней мере, до 72 ч после воздействия включительно. Снижение количества пролиферирующих клеток и блок клеточного цикла в фазе G_2/M через 24 ч после воздействия, а также снижение клеточности костного мозга через 24–72 ч обнаружены после облучения мышей нейтронами в дозе 500 мГр, но при дозе 10 мГр снижение ядросодержащих клеток в костном мозге наблюдали только через 24 ч, а остальные отмеченные нарушения при этой дозе отсутствовали, несмотря на близкий уровень цитогенетических повреждений.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 6. P. 26–33 Radiation biology

Analysis of the Appearance of Micronuclei in the Erythrocytes and Activity of Bone Marrow Cells Proliferation after the Prolonged Low Dose Fast Neutrons Irradiation of Mice

E.Yu. Moskaleva, A.N. Romantsova, Yu.P. Semochkina, A.V. Rodina, I.V. Cheshigin, A.S. Degtyarev, A.S. Zhirnik

National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, Russia

Contact person: Elizaveta Yurievna Moskaleva: moskalevaey@mail.ru; Moskaleva_EY@nrcki.ru

ABSTRACT

Purpose: To analyze the level of cytogenetic damage and the activity of bone marrow cells proliferation in C57BL/6 mice after prolonged fast neutrons low dose irradiation at 10–500 mGy.

Material and methods: Male C57BL/6 mice at the age of 7–8 and 16 weeks were used in the experiments. Irradiation was carried out on an OR-M installation in the field of fast neutrons and gamma quanta using five Pu(α,n)Be radionuclide sources with a high fast neutron yield at a dose rate of 2.13 mGy/h. The frequency of polychromatophilic (PCE) and normochromic (NCE) erythrocytes with micronuclei (MN) and the ratio of PCE and NCE were analyzed using light microscopy after cytochemical staining of the bone marrow cells of control and irradiated mice. The proliferation activity of bone marrow cells was determined by the number of Ki-67$^+$-cells. The parameters of the cell cycle and the level of apoptosis were studied after DNA staining with DAPI using flow cytometry. Statistical processing of the results was carried out according to the Student's method using the computer program Origin.

Results: It was found that prolonged irradiation of mice with fast neutrons at a low dose rate (2.13 mGy/h) at doses from 10 to 500 mGy after 24 h led to statistically significant increase in the frequency of PCE with MN at all studied doses. No dose dependence of this parameter was observed in the studied range. The increase in the frequency of PCE with MN at a dose of 500 mGy was prolonged and persisted for at least 72 h. A significant increase in the frequency of NCE with MN 24 h after irradiation was found only at a dose of 500 mGy, which persisted up to 48 h. At this dose, there was also a decrease in the number of nucleated cells in the bone marrow 24 – 72 h after exposure, a decrease in the number of Ki-67$^+$-cells 24 h after irradiation of mice, a block of the cell cycle in the G_2/M phase, and a decrease of cells in the G_0/G_1 phase, but after 48 h, there were no disturbances in the cell cycle.

Conclusion: It has been shown that after a single total prolonged irradiation of mice at low doses (10–500 mGy), when analyzing the frequency of PCE with MN, cytogenetic damage is recorded in the bone marrow, which indicates the genetic danger of exposure to even such low levels of fast neutron irradiation. A decrease in Ki67$^+$ cells and cell cycle arrest at the G_2/M phase were found only after irradiation of mice at a dose of 500 mGy and only 24 h after exposure, while the number of nucleated cells in the bone marrow at this dose was reduced, at least to 72 h.

Key words: *micronuclei, bone marrow, cell cycle, cell proliferation, Ki-67, fast neutrons, prolonged irradiation, low dose, mice*

For citation: Moskaleva EYu, Romantsova AN, Semochkina YuP, Rodina AV, Cheshigin IV, Degtyarev AS, Zhirnik AS. Analysis of the Appearance of Micronuclei in the Erythrocytes and Activity of Bone Marrow Cells Proliferation after the Prolonged Low Dose Fast Neutrons Irradiation of Mice. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):26–33.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-26-33

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 10.08.2021. Принята к публикации: 21.09.2021.

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: 10.08.2021 Accepted for publication: 21.09.2021.

REFERENCES / СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Goodhead D.T. Neutrons are Forever! Historical Perspectives. Intern. J. Radiat. Biol. 2019;95;7:1–80. doi:10.1080/09553002.2019.1569782.
2. Vorozhtsova S.V., Bulynina T.M., Ivanov A.A. Cytogenetic Effects in Mice Bone Marrow after Irradiation by Fast Neutrons. Aerospace and Environmental Medicine. 2016;50;1:55–60.
3. Kagawa N., Shimura M., Takai A., Endo S., Fujikawa K. Relative Biological Effectiveness of Fission Neutrons for Induction of Micronucleus Formation in Mouse Reticulocytes in Vivo. Mutation Res. 2004;55;6(1-2):93–99. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.07.001.
4. Nair S., Engelbrecht M., Miles X., Ndimba R., Fisher R., du Plessis P., et al. The Impact of Dose Rate on DNA Double-Strand Break Formation and Repair in Human Lymphocytes Exposed to Fast Neutron Irradiation. Int. J. Mol. Sci. 2019;20;21:5350. doi: 10.3390/ijms20215350.
5. Turner H.C., Shuryak I., Taveras M., Bertucci A., Perrier J.R., Chen C., et al. Effect of Dose Rate on Residual γH2AX Levels and Frequency of Micronuclei in X-Irradiated Mouse Lymphocytes. Radiat. Res. 2015;183:315–324. doi: 10.1667/RR13860.1.
6. Ulyanenko S., Pustovalova M., Koryakin S., Beketov E., Lychagin A., Ulyanenko L., et al. Formation of γH2AX and pATM Foci in Human Mesenchymal Stem Cells Exposed to Low Dose-Rate Gamma-Radiation. Int. J. Mol. Sci. 2019;20:2645. doi: 10.3390/ijms20112645.
7. Schmid W. The Micronucleus Test. Mutation Res. 1975;31;1:9–15. doi: 10.1016/0165-1161(75)90058-8.
8. Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Aptikaeva G.F., Akhmadieva A.Kh., Smirnova E.N., Romanchenko S.P., et al. Peculiarities of the Effect of Low-Dose-Rate Radiation Simulating High-Altitude Flight Conditions on Mice in Vivo. Radiat. Environ. Biophys. 2007;46:131–135. doi: 10.1007/s00411-007-0107-2.
9. Mozdarani H., Khoshbin-Khoshnazar A.R. In Vivo Protection by Cimetidine Against Fast Neutron-Induced Micronuclei in Mouse Bone Marrow Cells. Cancer Lett. 1998;124;1:65-71. doi: 10.1016/s0304-3835(97)00451-5.
10. Bashlykova L.A. Inheritance of Cytogenetic and Molecular-Cellular Effects in Cells of Animals Bone Marrow at Chronic Impact of Ionizing Radiation. Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2017;19;2(3):420-425. (In Russ.). [Башлыкаова Л.А. Наследование цитогенетических и молекулярно-клеточных эффектов в клетках костного мозга животных при хроническом воздействии ионизирующего излучения // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2017. Т.19, № 2(3). С. 420-425].
11. A Review of Human Carcinogens. Part D: Radiation. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012;100D:231–239.
12. Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Aptikaeva G.F., Akhmadieva A.Kh., Klokov D.Yu., Smirnova H.N., Balakin V.E. Investigation of the Low-Dose γ-Irradiation Effect on the Spontaneous and High-Dose Radiation-Induced Level of Cytogenetic Damage in Mouse Bone Marrow Cells in Vivo. Int. J. Low. Radiation. 2006;2;1/2:1–12. doi: 10.1504/IJLR.2006.007890.
13. Bannister L.A., Mantha R.R., Devantier Y., Petoukhov E.S., Brideau C.L., Serran M.L., Klokov D.Y. Dose and Radioadaptive Response Analysis of Micronucleus Induction in Mouse Bone Marrow. Int. J. Mol. Sci. 2016;17:1548. doi:10.3390/ijms17091548.
14. Lia W., Wang G., Cui J., Xue L., Cai L. Low-Dose Radiation (LDR) Induces Hematopoietic Hormesis: LDR-Induced Mobilization of Hematopoietic Progenitor Cells into Peripheral Blood Circulation. Experim. Hematol. 2004;32:1088–1096. doi: 10.1016/j.exphem.2004.07.015.

Т.М. Бычкова[1,2], И.Е. Андрианова[1], О.В. Никитенко[1,2], Н.М. Ставракова[1], И.М. Парфенова[1], Т.А. Караулова[1], А.В. Гордеев[1], А.А. Иванов[1,2,3]

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ У МЫШЕЙ

[1] Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

[2] Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

[3] Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

Контактное лицо: Таисия Михайловна Бычкова: taisiabichkova@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка роли различных факторов в формировании радиорезистентности является важным разделом радиобиологии. Качество питьевой воды, как оказалось, способно значительно повлиять на радиорезистентность. На фоне исследования противолучевых свойств различных видов воды, различающихся по минеральному и изотопному составу, недооцененной оставалась проблема влияния водопроводной воды на течение лучевого поражения. Данное обстоятельство определило цель работы – оценить модифицирующее действие водопроводной воды на течение острой лучевой болезни после рентгеновского облучения мышей в среднелетальной дозе.

Материал и методы: Самки мышей ICR (CD-1) были облучены в среднелетальной дозе однократно – 6,5 Гр рентгеновского облучения. После облучения половина мышей получала в качестве питьевой воды водопроводную воду, а вторая – искусственно минерализованную питьевую воду.

Результаты: Содержание животных на водопроводной воде статистически значимо снижало выживаемость мышей при облучении (log-rank test p=0,02, χ^2=5,38) по сравнению с животными, получавшими искусственно минерализованную дистиллированную воду. Кроме того, в группе мышей, получавших водопроводную воду, отмечено увеличение скорости гибели мышей и меньшая сохранность групповой массы животных в ходе развития острого лучевого поражения.

Заключение: Водопроводная вода, используемая в качестве питьевой, увеличивает поражающее действие радиации при рентгеновском облучении мышей.

Ключевые слова: *водопроводная вода, искусственно минерализованная дистиллированная вода, рентгеновское облучение, выживаемость, смертность, мыши*

Для цитирования: Бычкова Т.М., Андрианова И.Е., Никитенко О.В., Ставракова Н.М., Парфенова И.М., Караулова Т.А., Гордеев А.В., Иванов А.А. Влияние качества питьевой воды на течение острой лучевой болезни у мышей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 6. С.34–38.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-34-38

ВВЕДЕНИЕ

Исследование комбинированного воздействия ионизирующего излучения и химических факторов было предметом значительного числа работ [1–3]. В зависимости от класса использованных химических веществ наблюдали эффекты аддитивности, синергизма и антагонизма [1], обусловленные особенностями химических свойств, доз и сроков применения веществ. По-видимому, в силу обыденности ситуации внимание исследователей не привлекала необходимость изучения возможности достижения комбинированных эффектов при совместном действии радиации и водопроводной воды, содержащей на уровне предельно допустимых концентраций целый ряд токсических веществ, включая хлор и его производные, пестициды, поверхностно активные вещества, тяжелые металлы и др. [4, 5]. Исходя из этого, целью данной работы стало оценить модифицирующее действие водопроводной воды на течение острой лучевой болезни после рентгеновского облучения мышей в среднелетальной дозе.

Материал и методы

Мыши и их содержание

Эксперименты выполнены на 182 аутбредных ICR (CD-1) мышах, самках в возрасте 6–7 недель SPF-категории, полученных из питомника лабораторных животных РАН г. Пущино. Животных содержали в SPF условиях в индивидуально вентилируемых клетках по 5 животных. Мыши получали стандартный гранулированный корм фирмы «Чара» для SPF-грызунов (ad libitum). Группы формировали из равнозначных по массе животных. Учет гибели животных проводили ежедневно. Гибель животных в группе биоконтроля в период эксперимента не отмечена.

Облучение

Облучение проводилось в дозе 6,5 Гр на рентгеновской установке (РУСТ-М1) с мощностью дозы 0,85 Гр/мин, предназначенной для облучения мелких лабораторных животных и клеточных культур.

Водные режимы

№ 1 – водопроводная вода из муниципального Московского водопровода, соответствующая СанПин [6] – далее ВВ;

№ 2 – минерализованная дистиллированная вода с повышенным содержанием ионов магния. Вода содержала Mg^{2+} 30–40 мг/л, Ca^{2+} 10–16 мг/л, HCO_3^{1-} 210–310 мг/л, SO_4^{2-} 60–90 мг/л – далее МДВ;

№ 3 – дистиллированная вода с электропроводностью при 20 ˚С менее 5 Ом/м – далее ДВ, ДВ мыши получали до облучения и в группе биоконтроля (БК).

Указанные образцы мыши получали в качестве питьевой воды из автоматических поилок с 1 по 30 сутки после окончания облучения. Замену воды (поилок) и учет количества выпитой воды проводили ежедневно, кроме субботы и воскресенья.

Оценка радиобиологического эффекта

За животными осуществляли ежедневное наблюдение, включающее внешний осмотр, оценку состояния шерстного покрова и подвижности.

Выживаемость оценивали за 30 суток после облучения.

Кумулятивную выживаемость рассчитывали по Kaplan и Mayer [7]. Кривые выживаемости были проанализированы log-rank тестами для средних продолжительностей жизни. Рассчитывали среднюю продолжительность жизни павших от лучевой болезни животных (СПЖ).

Скорость смертности (ω_t) по Гомпертцу [8] в течение тридцати пострадиационных суток с временным интервалом 2 суток рассчитывали по формуле:

$$\omega_t = \frac{1}{2h}\log_e \frac{N(t-h)}{N(t+h)},$$

где $2h$ – временной интервал, $N(t)$ – число выживших животных во время t

Массу тела животных (индивидуальную и групповую) определяли на электронных весах Zelmer с ценой деления 1 г.

Статистическую значимость различий по 30 суточной выживаемости оценивали по критерию χ^2, а среднеарифметических показателей – по t-критерию Стьюдента.

Биоэтика

Эксперименты проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977) и «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» Совета международных медицинских научных организаций (CIOMS), Женева, 1985 г.

Результаты

Рентгеновское облучение мышей в дозе 6.5 Гр привело к развитию, судя по динамике выживаемости (рис. 1А), костномозговой формы острой лучевой болезни (ОЛБ). В группе, получавшей МДВ, за 30 суток выжило 48,6 % животных (из 37 выжило 18), тогда как в группе, получавшей ВВ, выжило только 29,3 % (из 75 мышей выжило 22) – различия между группами статистически значимы по log-rank тесту, p=0,02, χ^2= 5,38.

Средняя продолжительность жизни животных после облучения составила 17,4±0,9 сут в группе, получавшей МДВ, и 15,6±0,7 сут в группе, получавшей ВВ. Различия статистически незначимы по t-критерию Стьюдента. Изменение скорости гибели животных в ходе острой лучевой болезни (рис. 1В) при содержании на МДВ носило выраженный двухфазный характер: ранняя смертность в период 10 суток после облучения и отдаленная в период 20 суток. При содержании животных на ВВ отмечается практически одна фаза повышенной скорости гибели мышей в период 10–17-х суток.

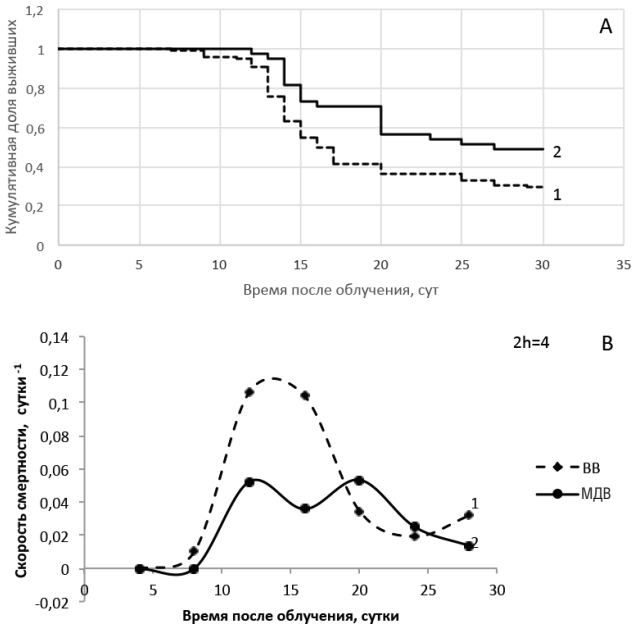


Рис. 1 Динамика выживаемости (А) и скорость смертности (В) мышей ICR (CD-1), облученных в дозе 6,5 Гр рентгеновского излучения, получавших водопроводную (1) и минерализованную дистиллированную воду (2)

Fig. 1 Dynamics of survival (A) and mortality rate (B) of ICR (CD-1) mice irradiated at a dose of 6.5 Gy of X-ray irradiation, treated with tap (1) and mineralized distilled water (2)

Динамика средней массы тела животных в пострадиационный период представлена на рис. 2 А. Как видно на рисунке, в латентный период и до 20-х суток лучевой болезни средняя масса мышей, содержавшихся на ВВ, незначительно меньше, чем у мышей, получавших МДВ, а затем значительно отстает.

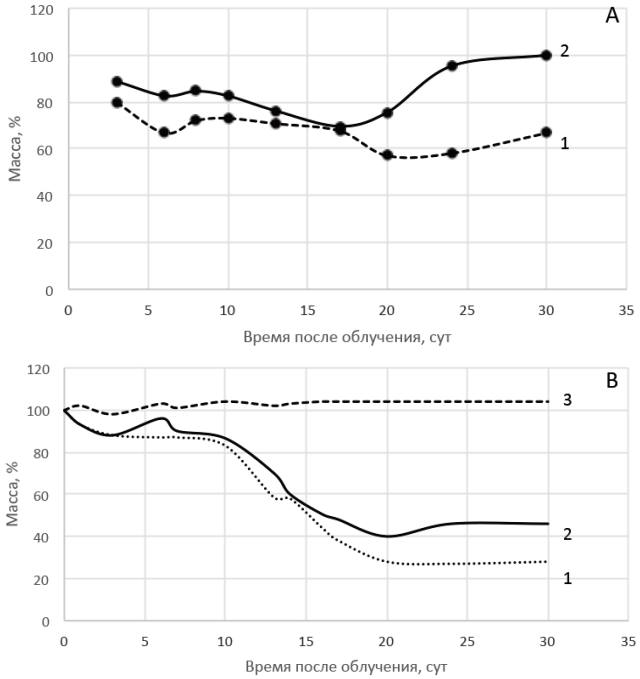


Рис. 2 Динамика средней массы (А) и групповой (В) тела мышей ICR (CD-1), облученных в дозе 6,5 Гр рентгеновского облучения, получавших водопроводную (1) и минерализованную дистиллированную воду (2). Биоконтроль – (3)

Fig. 2 Dynamics of the average mass (A) and group (B) body of ICR mice (CD-1), irradiated at a dose of 6.5 Gy of X-ray irradiation, receiving tap (1) and mineralized distilled water (2). Biocontrol – (3)

На рис. 2В отчетливо видно, что групповая масса мышей, содержавшихся на МДВ, во все периоды лучевого поражения превосходила этот показатель у мышей, потреблявших ВВ как при однократном, так и фракционированном облучении.

Показатель потребления воды оказался наиболее информативным в течение первой недели после облучения. Потребление ВВ в этот период было в среднем на уровне 5,3 мл/сут на одну мышь, а потребление МДВ сохранялась на уровне биоконтроля – около 6,8 мл/сут. В дальнейшем, в результате гибели части мышей, менялись условия потребления воды и эти данные оказались нерепрезентативными. Следует также отметить, что при облучении в дозе 6,5 Гр отмечен практически полный отказ мышей от потребления воды в течение первых 24 часов.

Обсуждение

Питьевая вода является сложным многокомпонентным веществом. Минерало-органическая составляющая питьевой водопроводной и бутилированной воды частично регламентируется государственными стандартами различных стран и рекомендациями ВОЗ [6, 9]. Однако в мире ежегодно синтезируются и производятся сотни новых химических веществ, которые являются потенциально токсичными и канцерогенными. Многие из этих веществ оказываются в питьевой воде, и их содержание в ряде случаев не регламентируется.

Не регламентируется изотопный состав питьевой воды. Известно, что уровень изотопов водорода (дейтерия) и тяжелых изотопов кислорода в воде подвержен значительным колебаниям. Состав питьевой воды в различных регионах весьма многообразен как по дефициту отдельных минералов, так и по их избытку – природные минеральные воды разделяют на столовые (неограниченного потребления) и лечебные (специального назначения). Определенные надежды на достижение лечебного эффекта при различных видах патологии связываются с использованием структурированной воды [10] и воды с пониженным окислительно-восстановительным потенциалом [11].

Экспериментально доказано радиопротекторное действие воды с повышенным содержанием дейтерия [12] при содержании животных на тяжелой воде до облучения. Легкоизотопная вода с пониженным уровнем содержания дейтерия до 30–90 ppm и тяжелых изотопов кислорода [13] оказала выраженное лечебное действие при лучевом поражении: увеличивала выживаемость животных, ускоряла восстановление кроветворения, замедляла развитие помутнений хрусталика у мышей после многократного облучения в малых дозах [14]. При длительном введении до облучения легкоизотопная вода обладала радиосенсибилизирующим эффектом за счет стимуляции пролиферативных процессов в организме [15] и лечебным действием при введении после облучения за счет ускорения восстановительных процессов. Вода с пониженным окислительно-восстановительным потенциалом не оказала существенного радиомодифицирующего эффекта [11].

Обогащение питьевой воды микроэлементами способствует появлению у неё противолучевых свойств [16]. Таким образом, многочисленные литературные источники указывают на значение качества питьевой воды для формирования радиорезистентности. Однако в доступной литературе мы не встретили сообщений о возможном влиянии на радиорезистентность качества водопроводной воды, прошедшей современную водоподготовку, включая хлорирование. Это, на наш взгляд, актуально, поскольку известно, что хлор и его производные обладают онкогенным [4, 17] и мутагенным [18] действием, а водопроводную хлорированную воду потребляет подавляющее количество населения, особенно в городах. При постановке таких экспериментов встает вопрос о выборе вида воды для опытной и контрольной группы животных. В эксперименте при сублетальном облучении не было получено статистически значимых различий в состоянии кроветворения [11] у мышей, получавших водопроводную и дистиллированную воду, исключая эндогенное колониеобразование, которое оказалось сниженным в группе животных, получавших водопроводную воду. Таким образом, есть много данных, демонстрирующих возможность регуляции радиорезистентности путем модификации изотопного и минерального состава питьевой воды. Однако никто не ставил вопрос о возможности негативного влияния химических веществ, образующихся в водопроводной воде в процессе водоподготовки и содержащихся на уровне предельно допустимых концентраций и даже ниже этого порога, на состояние радиорезистентности. Известно, что воздействие некоторых классических токсических веществ, таких как свинец и кадмий в дозах, десятикратно превышающих предельно допустимую, и хронического облучения с малой мощностью дозы 2,4 мГр/с в суммарной дозе 4,0 Гр по отдельным показателям, характеризующим костномозговое кроветворение, отмечен аддитивный поражающий эффект, а по другим – антагонистический [1]. Алюминия хлорид, широко используемый в процессе водоподготовки, оказывает повреждающее действие на клетки тонкой кишки экспериментальных животных [19]. При комбинированном воздействии алюминия хлорида в дозе, четырехкратно превышающей предельно допустимую, и фракционированного гамма-облучения по 2 Гр/неделя в суммарной дозе 8 Гр отмечено потенцирование повреждающего эффекта токсиканта и облучения в отношении гистологических и ультраструктурных повреждений клеток Панета в тонкй кишке [19]. Таким образом, по крайней мере два вещества: хлор и его производные, а также алюминия хлорид, постоянно присутствующие в водопроводной воде, могут быть ответственны за её способность отягощать течение лучевого поражения.

Заключение

Содержание мышей на водопроводной воде как после однократного, так и фракционированного рентгеновского облучения, снижает тридцатисуточную выживаемость животных по сравнению с мышами, получавшими дистиллированную искусственно минерализованную воду, ускоряет скорость смертности мышей и меняет динамику этого показателя. У облученных мышей, содержавшихся на искусственно минерализованной воде, отмечается лучшая сохранность массы группы животных в сравнении с показателем у мышей, потреблявших водопроводную воду. Есть основания предполагать, что негативный эффект водопроводной воды в радиобиологическом эксперименте является результатом аддитивности и синергизма повреждающего эффекта радиации и суммы следовых количеств токсических веществ, содержащихся в ней. На роль таких веществ могут претендовать хлор и его производные, а также соли алюминия, используемые в процессе водоподготовки. Полученные данные призваны обратить внимание исследователей на осторожность при выборе питьевой воды для экспериментальных животных, а медицинский персонал радиологических клиник – при выдаче рекомендаций для пациентов, подвергшихся воздействию радиации, по качеству используемой ими питьевой воды.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 10.08.2021. Принята к публикации: 21.09.2021.

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: 10.08.2021 Accepted for publication: 21.09.2021.

Influence of Drinking Water Quality on the Current of Acute Radiation Disease in Mice

Bychkova T.M.[1,2], Andrianova I.E.[1], Nikitenko O.V.[1,2], Stavrakova N.M.[1], Parfenova I.M.[1], Karaulova T.A.[1], Gordeev A.V.[1], Ivanov A.A.[1,2,3]

[1]A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia
[2]RFSSC Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia
[3]Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

Contact person: Taisia Mikhailovna Bychkova: taisiabichkova@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Assessing the role of various factors in the formation of radioresistance is an important branch of radiobiology. The quality of drinking water, as it turned out, can significantly affect radioresistance. Against the background of studying the antiradiation properties of various types of water, differing in mineral and isotopic composition, the problem of the influence of tap water on the course of radiation injury remained underestimated. This circumstance determined the purpose of the work: to evaluate the modifying effect of tap water on the course of acute radiation sickness after X-ray irradiation of mice at an average lethal dose.

Material and methods: Female ICR (CD-1) mice were irradiated with an average lethal dose once – 6.5 Gy of X-ray irradiation. After irradiation, half of the mice received tap water as drinking water, and the other half received artificially mineralized drinking water.

Results: Keeping animals on tap water significantly reduced the survival rate of mice both with a single dose (log-rank test p=0.02, χ^2=5.38) compared with animals receiving artificially mineralized distilled water. In addition, in the group of mice that received tap water, an increase in the rate of death of mice and a lower preservation of the group mass of animals during the development of acute radiation injury was noted.

Conclusion: Tap water, used as drinking water, increases the damaging effect of radiation when X-rays are irradiated in mice.

Key words: *tap water, artificially mineralized distilled water, X-ray irradiation, survival rate, mortality rate, mice, model*

For citation: Bychkova TM, Andrianova IE, Nikitenko OV, Stavrakova NM, Parfenova IM, Karaulova TA, Gordeev AV, Ivanov AA. Influence of Drinking Water Quality on the Current of Acute Radiation Disease in Mice. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):34–38.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-34-38

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Yagunov A.S., Reeves G.I., Tokalov S.V., Chukhlovin A.B., Afanassiev B.V. Animal Studies of Residual Hematopoietic and Immune System Injury from Low Dose/Low Dose Rate Radiation and Heavy Metals. Bethesda: MD: Armed Forces Radiobiology Research Institute, 1998. (AFFRI). DOI:10.13140/2.1.3584.0007.
2. Carpenter D.O., Bushkin-Bedient S. Exposure to Chemicals and Radiation During Childhood and Risk for Cancer Later in Life // J. Adolesc Health. 2013. V.52, No. 5. P. 21-29. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.01.027.
3. Vacek A., Sikulová J., Bartonícková A. Radiation Resistance in Mice Increased Following Chronic Application of Li2CO3 // Acta Radiol Oncol. 1982. V. 21. No. 5. P. 325-330. DOI:10.3109/02841868209134023.
4. Chlorinated Drinking-Water; Chlorination by-Products; Some other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group, Lyon, 12-19 June 1990 // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1991. No. 52. P. 45-399.
5. National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chlorinated Water (CAS Nos. 7782-50-5 and 7681-52-9) and Chloraminated Water (CAS No. 10599-90-3) (Deionized and Charcoal-Filtered) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies) // Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1992. No. 392. P. 1-466.
6. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.4.1074-01 Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения.
7. Kaplan E.L., Meier P. Non-Parametric Estimation from Incomplete Observations // J. Am. Stat. Assoc. 1958. V. 53, No. 282. P. 457–481.
8. Sacher G.A. On the Statistical Nature of Mortality, with Especial Reference to Chronic Radiation Mortality // Radiology. 1956. V.67, No. 2. P. 250-258. doi: 10.1148/67.2.250.
9. WHO Library Cataloging in publication data Guidelines for drinking water quality. WHO, 2011. P. 584.
10. Рахманин Ю.А. Биофизика воды: квантовая нелокальность в технологиях водоподготовки, регуляторная роль ассоциированной воды в клеточном метаболизме, нормирование биоэнергетической активности питьевой воды / Под ред. Рахманина Ю.А., Стехина А.А., Яковлевой Г.В. М.: URSS, 2016. 346 с.
11. Иванов А.А., Андрианова И.Е., Мальцев В.Н., Шальнова Г.А., Ставракова Н.М., Булынина Т.М., Дорожкина О.В., Караулова Т.А., Гордеев А.В., Бушманов А.Ю. Влияние питьевой воды различного качества на интактных и облучённых мышей // Гигиена и санитария. 2017. № 9. С. 854-860. DOI:10.18821/0016-9900-2017-96-9-854-860.
12. Laissue J.A., Altermatt H.J., Bally E., Gebbers J.O. Protection of Mice from Whole Body Gamma Irradiation by Deuteration of Drinking Water: Hematologic Findings // Exp. Hematol. 1987. V.15, No. 2. P.177-180.
13. Иванов А.А., Ушаков И.Б., Куликова Е.И., Крючкова Д.М., Северюхин Ю.С., Ворожцова С.В., Абросимова А.Н., Гаевский В.А., Синяк Ю.Е., Григорьев А.И. Легкоизотопная вода – средство лечения острой лучевой болезни // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2013. Т. 47, № 5. С. 40–44.
14. Абросимова А.Н., Раков Д.В., Синяк Ю.Е. Влияние «легкой воды» на развитие помутнения хрусталика у мышей после многократного γ-облучения в низких дозах // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009. Т. 43, № 2, С. 29-32
15. Куликова Е.И., Крючкова Д.М., Северюхин Ю.С., Гаевский В.Н., Иванов А.А. Радиомодифицирующие свойства воды с пониженным содержанием дейтерия и тяжелых изотопов кислорода // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012. Т. 46. № 6. С. 45-50.
16. Крючкова Д.М., Андрианова И.Е., Коваленко М.А. и др. Влияние минералоорганического комплекса на радиорезистентность мышей // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2013. Т. 47. № 5. С. 37-40.
17. Cantor K.P., Hoover R., Hartge P., et al. Bladder Cancer, Drinking Water Source, and Tap Water Consumption: a Case-Control Study // J. Natl. Cancer Inst. 1987. V. 79. No. 6. P.1269-1279.
18. Ishidate M.Jr., Sofuni T., Yoshikawa K., Hayashi M., et al. Primary Mutagenicity Screening of Food Additives Currently Used in Japan // Food and Chemical Toxicology 1984. V.22, No. 8. P. 623-636. doi.org/10.1016/0278-6915(84)90271-0.
19. Eltahawy N.A., Sarhan O.M., Hammad A.S., et al. Effects of Combined Exposure to Aluminum Chloride and γ-Radiation on Histological and Ultrastructure of Intestinal Paneth Cells // Radiat. Res. Appl. Sci. 2016. No. 9. P. 400-408. doi.org/10.1016/j.jrras.2016.05.007.

REFERENCES

1. Yagunov A.S., Reeves G.I., Tokalov S.V., Chukhlovin A.B., Afanassiev B.V. Animal Studies of Residual Hematopoietic and Immune System Injury from Low Dose/Low Dose Rate Radiation and Heavy Metals. Bethesda, MD, Armed Forces Radiobiology Research Institute, 1998. (AFFRI). DOI:10.13140/2.1.3584.0007.
2. Carpenter D.O., Bushkin-Bedient S. Exposure to Chemicals and Radiation During Childhood and Risk for Cancer Later in Life. J. Adolesc Health. 2013;52;5:21-29. doi:10.1016/j.jadohealth .2013.01.027.
3. Vacek A., Sikulová J., Bartonícková A. Radiation Resistance in Mice Increased Following Chronic Application of Li2CO3. Acta Radiol Oncol. 1982;21;5:325-330. doi:10.3109/0284186820 9134023.
4. Chlorinated Drinking-Water; Chlorination by-Products; Some other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group, Lyon, 12-19 June 1990. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1991;52:45-399.
5. National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chlorinated Water (CAS Nos. 7782-50-5 and 7681-52-9) and Chloraminated Water (CAS No. 10599-90-3) (Deionized and Charcoal-Filtered) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1992;392:1-466.
6. Sanitary and Epidemiological Rules and Regulations SanPiN 2.1.4.1074-01 Drinking Water. Hygienic Requirements for Water Quality of Centralized Drinking Water Supply Systems. Quality Control. Hygienic Requirements for Ensuring the Safety of Hot Water Supply Systems (In Russian).
7. Kaplan E.L., Meier P. Non-Parametric Estimation from Incomplete Observations. J. Am. Stat. Assoc. 1958;53;282:457–481.
8. Sacher G.A. On the Statistical Nature of Mortality, with Especial Reference to Chronic Radiation Mortality. Radiology. 1956;67;2:250-258. doi: 10.1148/67.2.250.
9. WHO Library Cataloging in publication data Guidelines for drinking water quality. WHO, 2011. P. 584.
10. Rakhmanin Yu.A. Biophysics of Water: Quantum Nonlocality in Water Treatment Technologies, the Regulatory Role of Associated Water in Cellular Metabolism, Regulation of the Bioenergetic Activity of Drinking Water. Eds. Rakhmanin Yu.A., Stekhin A.A., Yakovleva G.V. Moscow, URSS Publ., 2016. 346 p. (In Russian).
11. Ivanov A.A., Andrianova I.Ye., Mal'tsev V.N., Shalnova G.A., Stavrakova N.M., Bulynina T.M., Dorozhkina O.V., Karaulova T.A.,Gordeev A.V., Bushmanov A.Yu. The Impact of Drinking Water of Various Quality on Intact and Irradiated Mice. Gigiena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation. 2017;9:854-860. DOI:10.18821/0016-9900-2017-96-9-854-860 (In Russian).
12. Laissue J.A., Altermatt H.J., Bally E., Gebbers J.O. Protection of Mice from Whole Body Gamma Irradiation by Deuteration of Drinking Water: Hematologic Findings. Exp. Hematol. 1987;15;2:177-180.
13. Ivanov A.A., Ushakov I.B., Kulikova E.I., Kryuchkova D.M., Severyukhin Yu.S., Vorozhtsova S.V., Abrosimova A.N., Gayevskiy V.A., Sinyak Yu.Ye., Grigoryev A.I. Light-Isotope Water as a Therapeutic Agent for Acute Radiation Disease. Aerospace and Environmental Medicine. 2013;47;5:40–44 (In Russian).
14. Abrosimova A.N., Rakov D.V., Sinyak Yu.E. The "Light" Water Effect on Lenticular Opacity Development in Mice after Repeated Low Dose Gamma-Irradiation. Aerospace and Environmental Medicine. 2009;43;2:29-32 (In Russian).
15. Kulikova E.I., Kryuchkova D.M., Severyukhin Yu.S., Gaevsky V.N., Ivanov A.A. Radiomodifying Properties of Deuterium-Depleted Water with Poor Content of Heavier Isotopes of Oxygen. Aerospace and Environmental Medicine. 2012;46;6:45-50 (In Russian).
16. Kryuchkova D.M., Andrianova I.E., Kovalenko M.A., Vorozhtsova S.V., Gaevsky V.N., Ivanov A.A. Effect of A Mineral Organic Complex on Mice Radioresistance. Aerospace and Environmental Medicine. 2013;47;5:37-40 (In Russian).
17. Cantor K.P., Hoover R., Hartge P., et al. Bladder Cancer, Drinking Water Source, and Tap Water Consumption: a Case-Control Study. J. Natl. Cancer Inst. 1987;79;6:269-1279.
18. Ishidate M.Jr., Sofuni T., Yoshikawa K., Hayashi M., et al. Primary Mutagenicity Screening of Food Additives Currently Used in Japan. Food and Chemical Toxicology 1984;22;8:623-636. doi.org/10.1016/0278-6915(84)90271-0.
19. Eltahawy N.A., Sarhan O.M., Hammad A.S., et al. Effects of Combined Exposure to Aluminum Chloride and γ-Radiation on Histological and Ultrastructure of Intestinal Paneth Cells. Radiat. Res. Appl. Sci. 2016;9:400-408. doi.org/10.1016/j.jrras.2016.05.007.

А.А. Косенков

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ПАРНЫХ КОРРЕЛЯЦИЙ МЕЖДУ ПСИХОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ В РАЗНОВЕЛИКИХ ВЫБОРКАХ

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

Контактное лицо: Александр Косенков: kossenkov@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Предложить способ сравнительного анализа структуры корреляционных взаимосвязей между психологическими показателями в разновеликих выборках.

Материал и методы: Для достижения цели был использована процедура на основе метода «зет» Р. Фишера. В качестве иллюстрации способа сравнительного анализа корреляционных плеяд использованы данные психодиагностических обследований персонала атомной электростанции (АЭС), работавшего в штатных условиях, и персонала Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) на четырех различных этапах ликвидации последствий аварии в1986–1987 гг. Все обследуемые выполнили методику многостороннего исследования личности (ММИЛ), результаты каждой из групп были подвергнуты корреляционному анализу по методу Пирсона. В ходе анализа учитывались средние ($0,5 \leq r < 0,7$) и сильные ($r \geq 0,7$) корреляции.

Результаты: На примере ряда психодиагностических обследований персонала Чернобыльской АЭС на различных этапах периода ликвидации последствий аварии (ЛПА) показано, что структура корреляционных взаимосвязей между шкалами ММИЛ может отражать особенности психической адаптации профессиональных коллективов, работающих в штатных и экстремальных условиях.

Было показано, что в процессе ликвидации последствий аварии к марту-апрелю 1987 года увеличилось число средних и сильных парных корреляций Пирсона между клиническими шкалами ММИЛ, что, по-видимому, свидетельствует о том, что в этот период для персонала станции были характерны активизация одновременно различных механизмов интрапсихической адаптации. Ядро корреляционной плеяды составили шкалы 1 (Ипохондрия, HS), 2 (Депрессия, D), 7 (Психастения, Pt) и 8 Шизофрения, Sc). Такая разнонаправленная реакция на действие стресс-факторов сопровождалась статистически значимым подъемом практически по всем клиническим шкалам кроме шкалы 6 (Паранойя (Pa) усредненного профиля ММИЛ в сравнении с контрольной группой. Отсутствие стабильных корреляций клинических шкал со шкалой F (Шкала достоверности) свидетельствует о том, что отмеченное повышение профиля ММИЛ не было связано с тенденцией к аггравации.

К периоду ноября–декабря 1987 г. шкала ипохондрии занимала ведущее место в корреляционной плеяде показателей ММИЛ персонала ЧАЭС, число её значимых связей с другими клиническими шкалами 2 (Депрессия, D), 3 (Истерия, Hy), 7 (Психастения, Pt) и 8 (Шизофрения, Sc) достигло четырех. По-видимому, механизм соматизации тревоги в это время можно было рассматривать как синдромообразующий фактор и учитывать при планировании реабилитационно-оздоровительных мероприятий.

Заключение: Использование предложенного способа стандартизации силы парных корреляционных взаимосвязей между шкалами ММИЛ может быть полезно при сопоставлении этих показателей в группах, существенно различающихся по численности. Выбранная форма схематического представления корреляций облегчает анализ их структуры.

Ключевые слова: *коэффициент корреляции Пирсона, корреляционная плеяда, персонал, психическая адаптация, ММИЛ, Чернобыльская АЭС*

Для цитирования: Косенков А.А. Сравнительный анализ структуры парных корреляций между психологическими показателями в разновеликих выборках // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 6. С.39–44.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-39-44

Введение

В психологических исследованиях корреляционный анализ с привлечением результатов обследования используется для понимания особенностей личности и актуального психического состояния различных групп людей. Основные ограничения корреляционного анализа в психологии, которые необходимо иметь в виду, связаны с тем, что: а) выявленные зависимости, как правило, не дают возможности судить о причинно-следственных отношениях и б) метод позволяет выявить только линейные зависимости между изучаемыми параметрами, в то время как в реальной жизни они встречаются достаточно редко. Кроме того, существует вероятность того, что анализируемые показатели взаимосвязаны между собой не прямо, а косвенно, через корреляции с другими показателями. Тем не менее, на предварительных этапах обработки экспериментальных данных данный метод может быть очень полезен.

В данной статье вопрос анализа коэффициентов парной корреляции рассмотрен на примере взаимосвязей между шкалами Методики многостороннего исследования личности (ММИЛ) – русскоязычной версии Minnesota multiphasic personality inventory (MMPI). Как правило, исследователей в таких работах интересует взаимосвязь между значениями по шкалам MMPI и внешним по отношению к этой методике измеряемым признаком, например, показателями профессиональной деятельности [1], степенью тяжести соматического заболевания [2], уровнем интеллекта [3, 4] или результатами других психодиагностических тестов [5, 6]. Иногда акцент исследования делается на одной из шкал MMPI и её взаимосвязях с другими шкалами методики, например, на шкале 5, которая измеряет выраженность мужских и женских черт характера [7], что позволило авторам выявить типичные механизмы интрапсихической адаптации, связанные с традиционным пониманием культурной и социальной роли мужчины и женщины [8].

Между тем, сама структура взаимосвязей между шкалами MMPI может представлять интерес для исследователей, занимающихся скрининговыми обследованиями, например, персонала предприятий или групп людей, объединенных на основе каких-либо других общих признаков. Информативными показателями могут быть число статистически значимых взаимосвязей, их сила, направленность и конфигурация. Крайне редко встречаются эмпирические работы, в которых делается попытка сравнительного анализа структуры корреляционных плеяд шкал MMPI. Примером такого исследования является работа Т.В. Брябриной и А.М. Беребина [9], в которой авторы сравнили особенности взаимосвязей шкал MMPI в группах испытуемых с соматоформными расстройствами (50

Таблица 1

Время обследований и численность обследованных групп из числа персонала атомных электростанций
The time of the surveys and the size of the surveyed groups of nuclear power plants personnel

Условия	Период ликвидации последствий аварии на ЧАЭС				Контрольная группа
Время обследования	07.1986 г.	09–10.1986 г.	03–04.1987 г.	10–11.1987 г.	
Число обследованных	55	111	106	97	110

человек), с невротическими расстройствами (45 человек) и без выявленных психических расстройств (45 человек). В связи с тем, что группы были близки по количественному составу, авторы могли напрямую сравнивать результаты корреляционного анализа.

В случае, когда мы имеем дело с разновеликими выборками, для сравнительного анализа структуры взаимосвязей между показателями эти корреляции необходимо привести к «общему знаменателю». Действительно, если мы ориентируемся на силу корреляционных связей, то в меньшей по численности группе статистическая значимость таких связей также будет меньше. Брать за основу уровень статистической значимости выявленных корреляций далеко не всегда удобно. Это связано с тем, что статистически значимыми могут быть слабые связи с коэффициентом корреляции менее 0,5 и даже менее 0,2, что определяется величиной выборки, в то время как исследователя могут интересовать только средние и сильные связи. В настоящей статье предпринята попытка найти более универсальный подход к сравнению взаимосвязей анализируемых показателей в выборках, существенно различающихся по количеству.

Цель***:*** предложить способ сравнительного анализа структуры корреляционных взаимосвязей между психологическими показателями в разновеликих выборках.

Материал и методы

В качестве примера использования предлагаемого подхода к сравнительному анализу структуры корреляционных взаимосвязей использованы данные русскоязычного варианта MMPI (методики многостороннего исследования личности, ММИЛ) [8].

Методика позволяет оценить особенности личности и актуального психического состояния по восьми клиническим и двум дополнительным шкалам. Ниже приведены номера, названия и индексы шкал. Клинические шкалы: 1. Ипохондрия (HS), 2. Депрессия (D), 3. Истерия (Hy), 4. Психопатия (Pd), 6. Паранойя (Pa), 7. Психастения (Pt), 8. Шизофрения (Sc), 9. Гипомания (Ma). Дополнительные шкалы: 5. Маскулинность — феминность (Mf) и 0. Социальная интроверсия (Si). Кроме того, методика содержит оценочные шкалы, позволяющие судить о выраженности мотивационных искажений и, на основании этого, – о степени достоверности полученных результатов. К ним относятся: L (шкала «лжи»), F (шкала достоверности) и K (шкала коррекции).

Данные были получены в ходе четырех обследований персонала Чернобыльской АЭС на различных этапах ликвидации последствий аварии в период с июля 1986 г. по декабрь 1987 г. В период всех четырёх обследований работа на станции была организована вахтовым методом с 12-часовой рабочей сменой. Во время вахты персонал проживал в специально оборудованных поселках в отрыве от семей, которые были эвакуированы в другие города. В качестве контрольной группы рассматривался персонал другой атомной электростанции, работавший в штатных условиях эксплуатации с 8-часовой рабочей сменой. Средний возраст контрольной группы составлял 33,03 года, персонала ЧАЭС – 36,48 лет. В число обследованных вошли лица мужского пола: начальники смен станций, начальники смен цехов, операторы блочных щитов управления: начальники смены блока, старшие (ведущие) инженеры управления блоком, турбиной и реактором. Численность групп и периоды обследований приведены в табл. 1.

В процессе математической обработки данных с помощью пакета прикладных статистических программ BMDP (Bio-Medical Data Package) был проведен корреляционный анализ результатов ММИЛ по методу Пирсона. В связи с тем, что контрольная и экспериментальные группы различались по количеству, для возможности прямого сравнения их корреляционных плеяд была использована нестандартная процедура, которая требует отдельного описания.

Процедура сравнительного корреляционного анализа

Различное число наблюдений в обследованных выборках может не позволить непосредственно сравнивать коэффициенты корреляций между одними и теми же показателями, полученными в разных исследованиях.

Для преодоления этого затруднения (т.е. для определения меры величины коэффициента корреляции) можно применить метод «зет» Р.Фишера, который может быть использован для оценки выборочного коэффициента корреляции, вычисляемого как на малых, так и на больших выборках. Фишер предложил вместо коэффициента корреляции использовать связанную с ним вспомогательную величину Z (зет):

$$Z = \frac{1}{2}\ \ln\frac{1+r}{1-r} \text{ или } Z = 1{,}15129\ \lg\frac{1+r}{1-r} \quad [10, \text{С. } 175–176]$$

где r – коэффициент корреляции – единственная переменная, что позволило автору составить таблицу перевода одной величины в другую.

Критерием достоверности показателя «зет» служит следующее выражение:

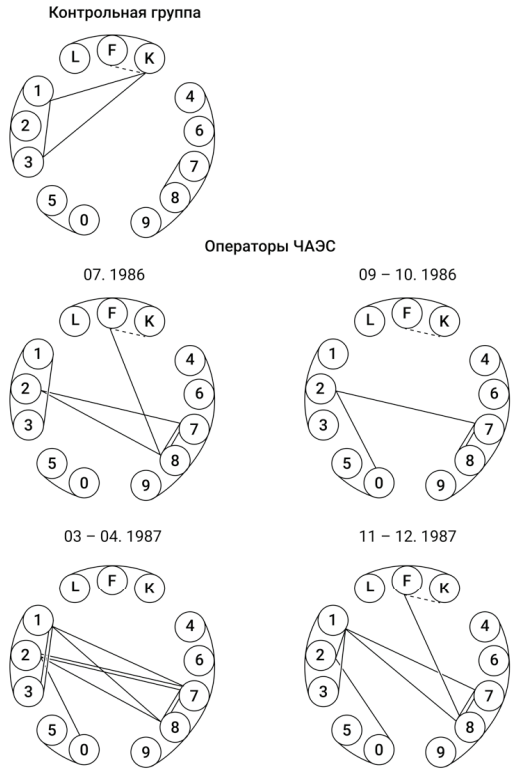
$$t_Z = Z\sqrt{n-3}\ ,$$

где n - количество наблюдений, а величина t_Z оценивается по таблице Стьюдента.

В качестве эталона в данном случае мы использовали коэффициенты корреляций, указывающие на наличие средней или умеренной ($0{,}5 \le r < 0{,}7$) и сильной ($r \ge 0{,}7$) связи при n = 103 (для простоты, учитывая n – 3 в формуле для расчета t_Z, а также то, что в большинстве случаев число обследованных нами групп из числа персонала АЭС было близким к 100). Использованная шкала силы корреляционных связей является далеко не единственной. Она была выбрана автором, так как рекомендована в методических работах и часто используется в экспериментальных исследованиях [11–13].

Процедура получения граничных значений коэффициентов корреляции для различных групп операторов заключалась в следующем:

1. С помощью таблицы перевода r в Z были получены значения Z, соответствующие r = 0,5 и 0,7 [10, С. 331].
2. Рассчитывались величины t_Z. При n = 103 для r = 0,5 и 0,7.
3. Рассчитывались значения Z, необходимые для получения тех же t_Z, при реальном n в той или иной группе.



Условные обозначения:
——— – средняя положительная связь, $0,5 \le r < 0,7$
═══ – сильная положительная связь, $r \ge 0,7$
- - - - - – средняя отрицательная связь, $0,5 \le r < 0,7$
Legend:
——— – medium positive relationship, $0.5 \le r < 0.7$
═══ – strong positive relationship, $r \ge 0.7$
- - - - - – medium negative relationship, $0.5 \le r < 0.7$

Рис. 1. Результаты корреляционного анализа показателей ММИЛ персонала ЧАЭС на различных этапах исследования в сравнении с контрольной группой
Fig.1. Results of the correlation analysis of MMPI scales in groups of the Chernobyl NPP personnel at various stages of the study in comparison with the control group

4. С помощью той же таблицы осуществлялся обратный перевод полученных значений Z в r.

Полученные значения r считались граничными для решения вопроса о силе связи при данном количестве наблюдений.

Таким образом, ключевым показателем для приведения силы связи к единой шкале в разновеликих выборках является число наблюдений. В качестве «эталонного» числа наблюдений исследователь может выбрать любое удобное, например, наиболее часто встречаемое в сравниваемых выборках. Так же произвольно, исходя из соображений целесообразности и наглядности, выбираются граничные значения коэффициента корреляции, которые принимаются во внимание исследователем для анализа структуры взаимосвязей.

Результаты и обсуждение

Результаты корреляционного анализов обнаружили существенное увеличение внутренней согласованности показателей ММИЛ оперативного персонала ЧАЭС в период ликвидации последствий аварии.

На рис. 1 приведены средние ($0,5 \le r < 0,7$) и сильные ($r \ge 0,7$) корреляционные связи по результатам обследования оперативного персонала Чернобыльской АЭС и контрольной группы. Для удобства восприятия автором была выбрана единая для всех выборок форма презентации структуры корреляционных взаимосвязей. Индексы шкал ММИЛ расположены на окружности и разделены на группы:

– оценочные шкалы L, F и K, позволяющие оценивать мотивационные искажения результатов тестирования;
– шкалы «невротической триады» 1, 2 и 3;
– остальные клинические шкалы 4, 6, 7, 8 и 9 (четыре из них, кроме шкалы 7, часто называют «психотической тетрадой» или, по определению Л.Н. Собчик, – «поведенческой тетрадой», что отражает высокий риск поведенческих реакций [14];
– шкалы 5 и 0, которые не причисляются к клиническим, поскольку при их формировании не был соблюден принцип сопоставления выборки здоровых людей с определенной группой психически больных.

Обращает на себя внимание ряд фактов:

1. В контрольной группе обнаружено незначительное число средних связей между шкалами ММИЛ, причем большинство из них имеет отношение к оценочным шкалам (F, K), сильные связи отсутствуют. Не отмечено существенных зависимостей между шкалами, которые относятся к разным группам: невротической триаде (шкалы 1, 2, 3) и остальными клиническими шкалами (шкалы 4, 6, 7, 8, 9). Выявлены корреляционные связи только внутри указанных групп (1 – 3 и 7 – 8).
2. В период ликвидации последствий аварии на ЧАЭС число средних и сильных связей между клиническими шкалами больше, чем в контрольной группе. Уже летом 1986 г. отмечаются связи между шкалами, относящимися к различным группам (2 – 7 и 2 – 8). Осенью 1986 г. появляется также устойчивая в дальнейшем положительная связь между шкалами 2 – 0. Весной и осенью 1987 г. число корреляционных связей между шкалами ММИЛ достигает максимума, причем, если в марте – апреле 1987 г. центральное место в структуре взаимосвязей занимала констелляция шкал 1, 2, 7 и 8, то к периоду последнего обследования на ведущую позицию вышла шкала 1, число её средних связей с другими клиническими шкалами (2, 3, 7 и 8) достигло четырёх (рис. 1).

При анализе полученных данных в приведенном примере следует иметь в виду, что разработчиками оригинального и русскоязычного вариантов MMPI в них заложены особенности, увеличивающие корреляционные связи между шкалами:

1) с целью уменьшения влияния мотивационных искажений проводится так называемая K-коррекция, то есть к «сырым» (то есть ненормированным) баллам ряда клинических шкал прибавляются «сырые» баллы, полученные по шкале K, умноженные на коэффициенты от 1,0 до 0,2;
2) многие утверждения опросника вносят свой вклад при подсчёте «сырых» баллов по двум и более шкалам.

Указанные особенности предполагают существование большого числа статистически значимых корреляционных взаимосвязей между шкалами, поэтому было принято решение ограничиться рассмотрением только средних (умеренных) ($0,5 \le r < 0,7$) и сильных ($r \ge 0,7$) связей.

Результаты корреляционного анализа шкал ММИЛ позволили вскрыть некоторые важные особенности психического состояния операторов АЭС, работающих в штатных и экстремальных условиях.

Повышение профиля на оценочной шкале F указывает на потребность в помощи, стремление подчеркнуть тяжесть имеющихся проблем [8]. Единичные и нестабильные корреляционные взаимосвязи средней силы между ней и клиническими шкалами позволяют утверждать, что отрицательная динамика психического состояния персонала ЧАЭС по данным ММИЛ, выявленная в период ликвидации последствий аварии, не

определяется мотивационными искажениями, а вызвана действием экстремальных факторов.

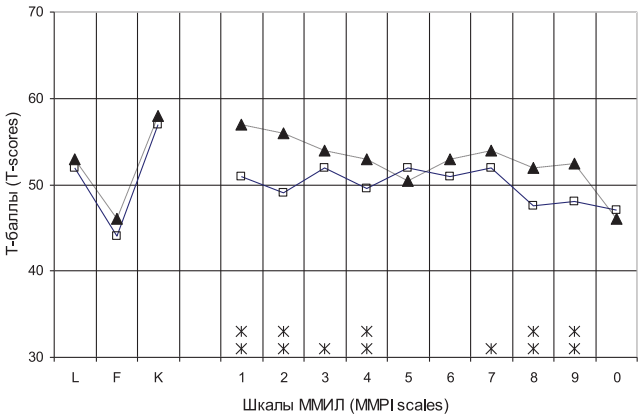
Применительно к оценке состояния отдельного пациента С.Б. Семичов отмечал: «Стохастичность как сохранность внутренней свободы – качество, в наибольшей степени присущее здоровью по сравнению с патологией. Сдвиг в сторону патологии обычно связан с сокращением стохастичности и степеней свободы» [15, с. 65]. И далее: «В сравнении же с состоянием здоровья любые болезненные состояния (включая внутренние, динамические, стохастические процессы) означают переход к более жестко детерминированной организации. По мере движения от симптомов через синдромы к нозологии усиливаются связи. Поэтому если рассматривать болезнь и здоровье в динамике как разные системные процессы, то различия между ними становятся еще более контрастными, поскольку выясняется, что они стремятся к разным целям: болезнь тяготеет к жестко канализованному развитию и эквифинальности, здоровье же – процесс развития и оптимизации стохастичности и числа степеней свободы» [15, с. 66].

О чём же может свидетельствовать усиление корреляционных взаимосвязей между клиническими шкалами ММИЛ в группе, выявленное при обследовании, например, коллективов предприятий, работающих в штатных и экстремальных условиях? На наш взгляд, в штатных условиях определенную роль может играть однородность группы, вызванная требованиями профессии к возрасту и полу специалистов, уровню их здоровья и образования, опыту, а также к профессионально важным индивидуальным особенностям. Подбор и отсев специалистов может происходить как стихийно в ходе обучения и профессионального самоопределения человека, так и целенаправленно кадровой службой или в лабораториях психофизиологического обеспечения предприятий.

В экстремальных условиях деятельности, по-видимому, на первый план выходит влияние факторов окружающей среды, вызывающее напряжение физиологических и психологических адаптационных механизмов. При выраженной интенсивности и/или длительности действия этих факторов мобилизация адаптивных механизмов может смениться их перенапряжением, развитием предболезненных и болезненных состояний [16]. Сходство одновременно влияющих на людей факторов по силе, длительности и степени предсказуемости, а также формирование общего отношения к ситуации в группе могут приводить к активации сходных механизмов интрапсихической адаптации, что проявляется в структуре корреляционной плеяды шкал MMPI.

Наименьшее число корреляционных связей по сравнению с другими этапами ЛПА отмечалось осенью 1986 г. По нашему мнению, это объясняется особенностями ситуации, сложившейся к этому времени на ЧАЭС. В октябре 1986 г. заканчивался период ближайших последствий аварии и начинался период отдаленных последствий аварии [17]. «Подострые» стресс-факторы сменялись хроническими, и мы в это время наблюдали переходный процесс или, другими словами, процесс адаптации к изменившимся условиям, что и привело, по-видимому, к увеличению стохастичности, так как объективные последствия аварии, а также острота и динамика их переживания разными людьми могли существенно различаться.

Учитывая неблагоприятные статистически значимые изменения на усредненном профиле ММИЛ (рис. 2), можно говорить о том, что к весне 1987 г., когда взаимосвязи между клиническими шкалами ММИЛ были наиболее выраженными, у значительной части персонала ЧАЭС наблюдалось снижение эффективности психической адаптации и сформировалось устойчивое психическое состояние, ведущую роль в котором играли ипохондрические и тревожно-депрессивные черты.



Условные обозначения:
□———□ – контрольная группа
▲———▲ – персонал ЧАЭС (03–04.1987)
Ж – различия статистически значимы ($p < 0,05$)
ЖЖ – различия статистически значимы ($p < 0,01$)
Legend:
□———□ – control group
▲———▲ – personnel of the Chernobyl NPP (03–04.1987)
Ж – the differences are statistically significant ($p < 0.05$)
ЖЖ – the differences are statistically significant ($p < 0.01$)

Рис. 2. Усредненные профили ММИЛ персонала контрольной группы и Чернобыльской АЭС (март-апрель 1987 г.)
Fig. 2. Average profiles of MMPI of the personnel of the control group and the Chernobyl NPP (March-April 1987)

На основании сопоставления корреляционных связей оценочных и клинических шкал ММИЛ в контрольной группе с изменениями усредненного профиля методики у операторов ЧАЭС на различных этапах ликвидации последствий аварии можно выдвинуть гипотезу о возможности прогнозирования приоритетных форм интрапсихической адаптации, используемых в однородных (в данном случае – профессиональных) группах в экстремальных ситуациях.

Оценочная шкала К указывает на выраженность стремления (часто неосознанного) произвести благоприятное впечатление на окружающих. На рис. 1 видно, что в контрольной группе шкала К достоверно связана со шкалами 1 (Ипохондрия) и 3 (Истерия), отражающих выраженность механизмов психологической защиты, направленных на снижение тревоги – соматизации и вытеснения. По-видимому, положительная корреляционная связь шкал ипохондрии и истерии со шкалой К у сотрудников АЭС контрольной группы указывает на предпочтительность использования ими указанных механизмов адаптации как социально приемлемых, «дозволенных» в данной профессиональной среде, способов устранения тревоги при действии экстремальных факторов.

Именно шкала ипохондрии являлась ведущей на усредненных профилях ММИЛ операторов ЧАЭС на различных этапах последствий аварии, начиная с осени 1986 г. Динамика изменений в структуре корреляционных плеяд показывает, что, начиная с весны 1987 г., ипохондрическая симптоматика начинает играть ведущую роль в психическом состоянии персонала ЧАЭС. Это подтверждается высокой распространённостью аномально выраженных (выше 70 Т-баллов) значений по 1-й шкале (ипохондрия, Hs), которая в этот период достигала 18 %, что являлось максимальным значением за весь период наблюдения. К периоду ноября–декабря 1987 г. шкала ипохондрии занимает ведущее место в корреляционной плеяде показателей ММИЛ персонала ЧАЭС, число её значимых связей с

другими клиническими шкалами (2, 3, 7 и 8) достигает четырех. Наличие достаточно стабильной связи между шкалами 1 (ипохондрия, Hs) и 3 (истерия, Hy), вероятно, указывает на то, что в развитии симптоматики физического неблагополучия у персонала ЧАЭС заметную роль могли играть конверсионные механизмы. Конверсионная симптоматика обычно сопряжена с феноменом вторичной выгоды, например, возможностью в связи с состоянием своего здоровья выйти из неблагоприятной ситуации, уйти от ответственности, привлечь внимание окружающих к своим проблемам и т.д.

Постепенное возрастание роли механизма соматизации тревоги, описанное выше, во многом совпадает с предложенной А.И. Кучиновым с динамической моделью патогенеза невротических расстройств [18]. Согласно этой модели, формированию ипохондрических, соматоформных и конверсионных расстройств предшествуют три других этапа: 1) тревожные и сопряженные с ними расстройства; 2) аффективные нарушения (депрессивные расстройства); 3) переоценка ценностей (негативная оценка себя и своего будущего).

Следует отметить, что в штатных условиях ипохондрические тенденции хорошо контролируются персоналом АЭС, о чем свидетельствуют близость к 50 Т-баллам по шкале ипохондрии на усредненном профиле ММИЛ контрольной группы и узкий диапазон допустимого индивидуального разброса значений по этой шкале по сравнению с общепопуляционными статистическими нормами.

Наблюдаемую стабильную связь между шкалами 7 (Психастения) и 8 (Шизофрения) средней силы в контрольной группе и сильную на всех этапах обследований персонала ЧАЭС можно лишь частично объяснить K-коррекцией (добавлением к «сырым» баллам, полученным по этим шкалам, «сырых» баллов по шкале K в обоих случаях в полном объеме, то есть с коэффициентом равным 1,0). Действительно, несмотря на проведение этой процедуры, между шкалой K и шкалами 7 и 8 не было отмечено средних и сильных связей как в контрольной, так и в экспериментальной группах.

Предложенный подход к сравнительному анализу корреляционных плеяд в разновеликих выборках может быть полезен не только в психологических исследованиях. При этом, по мнению авторов, для удобства такого анализа полезно использовать два правила презентации сравниваемых плеяд: 1) важно выбрать или создать заново стандартизованную форму их графического отображения (единую для всех сравниваемых выборок); 2) выбранные для анализа показатели целесообразно разделить на группы по ключевым для исследователя признакам. Если же корреляционные плеяды всякий раз отображаются особым образом, как, например, в ранее упомянутой работе [9], то это может существенно затруднять восприятие выявленных закономерностей, особенно при большом числе изучаемых показателей.

Заключение

Использование предложенного способа стандартизации силы парных корреляционных взаимосвязей между шкалами ММИЛ может быть полезно при сопоставлении этих показателей в группах, существенно различающихся по численности. На примере результатов психодиагностического обследования профессиональных коллективов показано, что сопоставление корреляционных плеяд может нести ценную информацию об особенностях психической адаптации групп людей, работающих в штатных и экстремальных условиях.

Предложенный подход позволяет:

– оценить роль мотивационных искажений в актуализации механизмов интрапсихической адаптации в разновеликих выборках;
– проследить в динамике особенности формирования корреляционных плеяд, выделить наиболее активные формы психологической защиты, которые, вероятно, можно рассматривать как синдромообразующие факторы и учитывать при планировании реабилитационно-оздоровительных мероприятий в случае нарушений психической адаптации людей в условиях действия неблагоприятных факторов окружающей среды.

Применимость предложенных подходов к анализу корреляционных взаимосвязей в разновеликих выборках не ограничивается только психологическими показателями либо показателями одной методики исследования.

Сравнительный анализ корреляционных плеяд существенно упрощается при использовании стандартизованных форм их схематического графического отображения, единых для всех исследуемых выборок и отражающих методологический подход авторов.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 6. P. 39–44 Radiation medicne

Comparative Analysis of Paired Correlations Structure Between Psychological Scales in Relation to Groups of Different Sizes

A.A. Kosenkov

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

Contact person: Alexander Kosenkov: kossenkov@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To propose a procedure for comparative analysis of correlation relationships structure between psychological scales in samples of different sizes.

Material and methods: A procedure of comparative analysis of correlation relationships structure between psychological indicators in groups of different sizes based on the «zet» method of R. Fisher is proposed. To illustrate the method, data from psychodiagnostic surveys of the nuclear power plant (NPP) personnel who worked in normal conditions and the personnel of the Chernobyl NPP at four different stages of aftermath activities in 1986–1987 were used. All the subjects performed the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI); the results of each of the groups were subjected to a correlation analysis using the Pearson method. The analysis took into account average ($0.5 \leq r < 0.7$) and strong ($r \geq 0.7$) correlations.

Results: Using the example of a number of psychodiagnostic examinations of the Chernobyl NPP personnel at various stages of aftermath activities, it is shown that the structure of correlation relationships between the MMPI scales can reflect the peculiarities of mental adaptation of professional teams working in regular and extreme conditions.

It was shown that in the aftermath process by March–April 1987, the number of medium and strong pairwise Pearson correlations between the clinical MMPI scales increased. This fact apparently indicates that during this period, the NPP personnel were characterized by the simultaneous activation of various mechanisms of intrapsychic adaptation. The core of the correlation pleiad consisted of scales 1, 2, 7, and 8. Such a multidirectional reaction to the aftermath stressors was accompanied by a statistically significant increase in almost all clinical scales (except scale 6) of the average MMPI profile in comparison with the control group. The absence of stable correlations of clinical scales with the F scale indicates that the marked increase in the MMPI profile was not associated with a tendency to aggravation.

By the period of November–December 1987, the hypochondria scale occupied a leading place in the correlation pleiad of the MMPI indicators of the Chernobyl NPP personnel, the number of its significant connections with other clinical scales (2, 3, 7 and 8) reached four. Apparently, the mechanism of anxiety somatization at that time could be considered as a syndrome-forming factor and taken into account when planning rehabilitation and health measures.

Conclusion: The use of the proposed method of the strength standardization of pairwise correlation relationships between the MMPI scales allowed us to legitimately compare these indicators in groups that differ significantly in number. The chosen representation form of correlations facilitates the analysis of their structure.

Key words: *Pearson's correlation coefficient, correlation pleiad, psychic adaptation, MMPI, Chernobyl NPP*

For citation: Kosenkov A.A. Comparative Analysis of Paired Correlations Structure Between Psychological Scales in Relation to Groups of Different Sizes. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6): 39–44.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-4-39-44

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Arvey R.D., Mussio S.J., Payne G. Relationships Between Minnesota Multiphasic Personality Inventory Scores and Job Performance Measures of Fire Fighters // Psychological Reports. 1972. V.31, No. 1. P. 199-202. DOI: 10.2466/pr0.1972.31.1.199.
2. Pincus T., Callahan L.F., Bradley L.A., et. al. Elevated MMPI Scores for Hypochondriasis, Depression and Hysteria in Patients with Rheumatoid Arthritis Reflect Disease Rather than Psychological Status // Arthritis Rheum. 1986. No. 29. P. 1456-1466.
3. Winfield D.L. The Relationship Between IQ Scores and Minnesota Multiphasic Personality Inventory Scores // The Journal of Social Psychology. 1953. No. 38 P. 299–300. DOI: 10.1080/00224545.1953.9711466.
4. Wexner L.B. Relationship of Intelligence and the Nine Scales of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory // The Journal of Social Psychology. 1954. No. 40. P. 173–176. DOI: 10.1080/00224545.1954.9714221.
5. McCrae R.R., Costa P.T.Jr., Dahlstrom W.G., Barefoot J.C., Siegler I.C., Williams R.B.Jr. A Caution on the Use of the MMPI K-Correction in Research on Psychosomatic Medicine // Psychosomatic Medicine. 1989. V.51, No. 1. P. 58-65.
6. Циринг Д.А., Евстафеева Е.А. Психодиагностика личностной беспомощности: проблемы и методы // Сибирский психологический журнал. 2011. № 41. С. 111-20.
7. Визгина А.В., Пантилеев С.Р. Проявление личностных особенностей в самоописаниях мужчин и женщин. Вопросы психологии. 2001. №. 3. С. 91-100.
8. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности: структура, основы интерпретации, некоторые области применения. М.: Березин Феликс Борисович, 2011. 320 с.
9. Брябрина Т.В., Беребин А.М. Характеристика дискриминативной способности методики MMPI при решении задач дифференциальной диагностики соматоформных расстройств // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия Психология. 2009. Т.7, № 42. С. 42–51.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1973. 343 с.
11. Ишханян МВ, Карпенко НВ. Эконометрика. Часть 1 Парная регрессия: Учебное пособие. М. МГУПС (МИИТ), 2016. 117 с.
12. Котеров АН, Ушенкова ЛН, Зубенкова ЭС и др. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(6):12–24.
13. Ratner B. The correlation coefficient: Its values range between +1/−1, or do they?. J Target Meas Anal Mark. 2009;17:139–142. DOI: 10.1057/jt.2009.5
14. Собчик ЛН. СМИЛ. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности. Методическое руководство. СПб.: Речь, 2003. 219 с.
15. Семичов СБ. Предболезненные психические расстройства. Л. Медицина, 1987, 183 с.
16. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1982. - 124 с.
17. Александровский ЮА. Психоневротические расстройства при аварии на Чернобыльской АЭС. В кн.: Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Киев. Здоровья,1988, с.171-6.
18. Кучинов А.И. Применение неосознаваемой суггестии с использованием комплекта «САНАТА» в реабилитации пациентов с невротическими расстройствами. Психотерапия. 2018;10(190):47-56.

REFERENCES

1. Arvey R.D., Mussio S.J., Payne G. Relationships Between Minnesota Multiphasic Personality Inventory Scores and Job Performance Measures of Fire Fighters. Psychological Reports. 1972;31;1:199-202. DOI: 10.2466/pr0.1972.31.1.199
2. Pincus T., Callahan L.F., Bradley L.A., et. al. Elevated MMPI Scores for Hypochondriasis, Depression and Hysteria in Patients with Rheumatoid Arthritis Reflect Disease Rather than Psychological Status. Arthritis Rheum. 1986;29:1456-66.
3. Winfield D.L. The Relationship Between IQ Scores and Minnesota Multiphasic Personality Inventory Scores. The Journal of Social Psychology. 1953;38:299–300. DOI: 10.1080/00224545.1953.9711466.
4. Wexner L.B. Relationship of Intelligence and the Nine Scales of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. The Journal of Social Psychology. 1954;40:173–176. DOI: 10.1080/00224545.1954.9714221.
5. McCrae R.R., Costa P.T.Jr., Dahlstrom W.G., Barefoot J.C., Siegler I.C., Williams R.B.Jr. A Caution on the Use of the MMPI K-Correction in Research on Psychosomatic Medicine. Psychosomatic Medicine. 1989;51;1:58-65.
6. Tsiring D.A., Evstafeeva E.A. Psychodiagnostics of Personal Helplessness: Problems and Methods. Siberian Psychological Journal. 2011;41:111-20 (In Russian.).
7. Vizgina A.V., Pantileev S.R. Manifestation of Personality Traits: Self-Descriptions by Men and Women. Voprosy Psikhologii. 2001;3:91-100 (In Russ.).
8. Berezin F.B., Miroshnikov M.P., Sokolova E.D. Method of Multilateral Personality Inventory. Structure, Interpretation Criteria, Areas of Application. Moscow Publ., 2011. 320 p. (In Russian.).
9. Bryabrina T.V., Berebin A.M. Characteristics of the Discriminative Ability of the MMPI Method in Solving Problems of Differential Diagnosis of Somatoform Disorders. South Ural State University Bulletin. 2009;7;42:42-51 (In Russian.).
10. Lakin G.F. Biometrics. Moscow. Vysshaya Shkola Publ., 1973. 343 p. (In Russian.).
11. Ishkhanyan MV, Karpenko NV. Econometrica. Part 1 Pair regression: Textbook. Moscow. MGUPS (MIIT), 2016. 117 p. (In Russian.)
12. Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES et al. Strength of Association. Report 2. Graduations of correlation size. Medical radiology and radiation safety. 2019;64(6):12-24. (In Russian.)] DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24
13. Ratner B. The correlation coefficient: Its values range between +1/−1, or do they?. J Target Meas Anal Mark. 2009;17:139–142. DOI: 10.1057/jt.2009.5
14. Sobchik LN. Standardized multifactor method of personality research: Methodical guide. St. Petersburg. Rech, 2003. 219 p. (In Russian.)
15. Semichev SB. Premorbid mental disorders. Leningrad. Meditsina, 1987, 183 p. (In Russian.)
16. Selye H. Stress without distress. Moscow. Progress, 1982. 124 p. (In Russian.)
17. Aleksandrovskij YuA. Psychoneurotic Disorders Associated with the Chernobyl Accident. In: Medical Aspects of the Chernobyl Accident, Kiev. Zdorovya,1988, pp. 171-6. (In Russian.)
18. Kuchinov AI. Application of unconscious suggestion using the "SANATA" kit in the rehabilitation of patients with neurotic disorders. Psychotherapy. 2018;10(190):47-56. (In Russian.)

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена одним автором.
Поступила: 18.09.2021. Принята к публикации: 22.10.2021.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. The article was prepared by one author.
Article received: 18.09.2021. Accepted for publication: 22.10.2021.

Н.А. Метляева, А.Ю. Бушманов, И.А. Галстян, А.А. Давтян, М.Ю. Сухова, Е.С. Скоробогатых, О.В. Щербатых

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ БОЛЬНОГО К ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ОСТРОМУ ЛЕЙКОЗУ

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

Контактное лицо: Неля Андреева Метляева: nmetlyaeva@fmbcfmba.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Клинико-психофизиологическая оценка адаптации больного, перенесшего острую лучевую болезнь средней степени тяжести после аварии на ЧАЭС и острый лейкоз, начавшийся через 30 лет после перенесенной ОЛБ.

Материал и методы: Проведено клинико-психофизиологическое обследование больного, перенесшего острую лучевую болезнь средней степени тяжести после аварии на ЧАЭС и острый лейкоз, возникший через 30 лет после аварии на ЧАЭС. Объектом исследования явился пациент Д.Р.И., 1950 года рождения, участник ликвидации последствий аварии на ЧАЭС 1986 года. 26.04.1986 г. во время аварийной ситуации подвергся относительно равномерному бета-гамма-облучению с развитием ОЛБ II (средней) степени тяжести. В течение 3,5 часов после аварии находился в помещениях ЧАЭС. В структуре ОЛБ наблюдались костномозговой синдром II степени и орофарингеальный синдром I степени тяжести. Доза облучения, по данным цитогенетического исследования, составила 3,4 Гр. Психофизиологическое исследование проводилось через 15 (2001) и 30 лет (2016) после радиационной аварии на ЧАЭС с использованием методики ММИЛ, теста 16-ФЛО Кеттелла, автоматизированного программно-методического комплекса «Эксперт», предназначенного для исследования личностных свойств человека, когнитивных и интеллектуальных особенностей личности, теста «Прогрессивные матрицы Равена», определения простой и сложной сенсомоторных реакций и реакции на движущийся объект.

Результаты: Проведенная клинико-психофизиологическая оценка личности и актуального психического состояния позволила определить демонстративно-ипохондрический тип нарушения психофизиологической адаптации с тенденцией перехода тревожно-депрессивного типа поведения больного в состояние нарастающей депрессии, более выраженное в динамике.

Заключение: Психофизиологическая оценка личности и актуального психического состояния больного, перенесшего ОЛБ средней степени тяжести и, через 30 лет после аварии на ЧАЭС, острый лейкоз, показала демонстративно-ипохондрический тип нарушения адаптации, как вариант дисгармоничного сочетания ипохондрических, тревожно-депрессивных и демонстративных тенденций с преобладанием демонстративности (первая, вторая и третья шкала методики ММИЛ) со значительным снижением на девятой шкале в виде нарастания депрессии в динамике. Преобладание демонстративности над нарастающей в динамике депрессией у человека, обладающего высоким интеллектом, хорошим образно-логическим мышлением, с отсутствием сенсомоторной заторможенности, является проявлением оптимизма и стойкости перед тяжелым недугом.

Ключевые слова: *острая лучевая болезнь, острый лейкоз, астения, депрессия, психофизиологическая адаптация*

Для цитирования: Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Давтян А.А., Сухова М.Ю., Скоробогатых Е.С., Щербатых О.В. Психофизиологическая адаптация больного к острой лучевой болезни средней степени тяжести и острому лейкозу // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 6. С.45–49.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-45-49

Введение

Основная информация о развитии радиационных лейкозов появилась в результате наблюдения за многотысячной когортой жителей японских городов Хиросима и Нагасаки, подвергшихся облучению в широком диапазоне доз вследствие атомной бомбардировки. При этом было установлено, что радиационное воздействие вызывает статистически достоверное учащение лейкозов среди облученных контингентов, причем развитию индуцированного радиацией лейкоза предшествует латентный (скрытый) период. Среди облученных контингентов выявляется учащение всех нозологических форм кроме хронического лимфолейкоза. На основании полученных данных сложилось твердое представление о том, что наиболее характерная длительность латентного периода составляет 5–10 лет, хотя лейкозы у подвергшихся облучению начали выявляться спустя 1,5 года после бомбардировки, и спустя 50 лет частота лейкозов по-прежнему превышала фоновые значения. Отсроченность развития лейкозов после лучевого воздействия и не 100 %-ая выявляемость этого эффекта у пострадавших позволяют думать, что радиация вносит только определенный вклад в развитие заболевания наряду с другими лейкозогенными факторами. Важным аргументом в пользу радиационного генеза становится выявление в лейкозном клоне хромосомных аберраций — маркеров радиационного воздействия. Кроме того, по данным А.И. Воробьева и соавт. [8], при лейкозах, индуцированных предшествующим терапевтическим облучением, наблюдается характерная цитогенетическая картина (моносомия 5 или 7 хромосом в лейкозном клоне) и значительное увеличение частоты стабильных и нестабильных аберраций в лимфоцитах крови [1–8].

Цель исследования – клинико-психофизиологическая оценка адаптации больного, перенесшего после аварии на ЧАЭС острую лучевую болезнь средней степени тяжести и острый лейкоз, начавшийся через 30 лет после перенесенной ОЛБ.

Психофизиологическое исследование проводилось с использованием методики ММИЛ, теста 16-ФЛО Кеттелла, автоматизированного программно-методического комплекса «Эксперт», предназначенного для исследования личностных свойств человека, когнитивных и интеллектуальных особенностей личности, теста «Прогрессивные матрицы Равена», определения простой и сложной сенсомоторных реакций и реакции на движущийся объект, через 15 (2001) и 30 лет (2016) после радиационной аварии на ЧАЭС.

Материал и методы

Объектом исследования явился пациент Д.Р.И., 1950 года рождения, зам. начальника цеха ЧАЭС, участник ликвидации последствий аварии на ЧАЭС 1986 года. 26.04.1986 г. во время аварийной ситуации подвергся относительно равномерному бета-гамма-облучению с развитием ОЛБ II (средней) степени тяжести. В течение 3,5

Таблица 1

Оценка личности по методике ММИЛ больного Д.Р.И. с последствиями ОЛБ II ст. и острым лейкозом в динамике
Personality assessment according to the MMIL method of the patient D.R.I. with consequences ARS II art. and acute leukemia in dynamics

Дата прохожд. тестир-я	L	F	K	1Hs	2D	3Hy	4Pd	5Mf	6Pa	7Pt	8Sc	9Ma	0
13.12.2001	49,6	60,6	64,2	89	78,4	90,8	53,7	39,8	53,0	76,0	66,6	60,0	53,6
31.05.2016	49,6	53,8	79,8	95	73,6	90,8	57,1	46,2	49,4	69,7	66,6	45,5	45,2

Примечание: Шкалы достоверности: L – ложь, F – надежность, K – коррекция.
Основные шкалы MMPI: 1Hs – ипохондрия, 2D – депрессия, 3Hy – истерия, 4Pd – психопатия, 5Mf – мужественность, женственность, 6Pa – паранойя, 7Pt – психастения, 8Sc – шизофрения, 9Ma – мания, 0 – интроверсия, экстраверсия

ч после аварии находился в помещениях ЧАЭС. В структуре ОЛБ наблюдались костномозговой синдром II степени и орофарингеальный синдром I степени тяжести. Доза облучения, по данным цитогенетического исследования, составила 3,4 Гр. Образование высшее. Инвалид II группы.

Больной Д.Р.И., 51 год, и/б № 5040, находился в 4 т/о клиники ГНЦ ИБФ с 03.12.2001 по 18.12.2001 с диагнозом: Последствия острой лучевой болезни II ст. тяжести (1986), костномозговой синдром II степени, орофарингеальный синдром I степени тяжести. Лучевая катаракта I ст. OU, стабилизированная. Доза облучения 3,4 Гр. Доза относительно равномерного лучевого воздействия, рассчитанная по средней частоте дицентриков в культуре лимфоцитов периферической крови, составила 4,3 Гр; по динамике показателей нейтрофилов периферической крови — 3,4 Гр, по данным ЭПР эмали зуба (2006 г.) — 4,0 Гр.

Поступил с жалобами на изжогу, отрыжку кислым, боли в эпигастрии через 3 ч после еды, горечь во рту, чувство тяжести в правом подреберье. Область сердца не изменена, тоны сердца ритмичные, шумов нет. ЧСС 78 ударов в мин., АД на момент поступления – 140/80 мм рт. ст. Отмечаются подъемы артериального давления до 170/105 мм рт.ст. (адаптирован к АД 140/80 мм рт. ст.). Дыхание жесткое, хрипов нет. Язык влажный, обложен белым налётом. Живот мягкий, б/болезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Поллакиурия до 6–8 раз в сутки. Стул – не нарушен. Ан. крови: Нв 137 г/л, эр. 4,37 млн., СОЭ 4 мм/ч, рет. 3, тром. 157 тыс., л. 4,4, п. 2, с. 62, эоз.5, баз. 3, лимф. 24, м. 4. ЭКГ 03.12.01: Ритм синусовый правильный 65 уд/ин. Нормальное положение ЭОС. Окулист от 11.12.01: Старое помутнение роговицы OS. Лучевая катаракта I ст., стабилизированная. Гипертензивная ангиопатия сетчатки. УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости от 05.12.01: Эхо-признаки увеличения щитовидной железы, узла левой доли размером 8×8 мм; диффузные изменения поджелудочной железы и печени; мочевой пузырь без патологии, предстательная железа не увеличена, в структуре множественные кальцинаты.

Сопутствующие заболевания: Хронический гепатит С, развившийся как следствие лечения в остром периоде острой лучевой болезни (HCV-RNA в сыворотке крови), низкой степени активности. Состояние после длительной иммунотерапии. Иммунологическая недостаточность I–II ст. Выраженный астено-невротический синдром. Хронический гастрит, эрозивный дуоденит (1988). Недостаточность кардии. Хронический бронхит. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (1998). Гипертоническая болезнь I–II ст. (2004). Диффузное увеличение щитовидной железы III ст., эутиреоз. Дисциркуляторная энцефалопатия 1–2 ст. на фоне стенозирующего атеросклероза. Хронический простатит. В 2012, 2014, 2015 гг. оперирован по поводу базальноклеточного рака кожи различной локализации. В 2014 г. при гистологическом исследовании материала, полученного при проведении трансуретральной резекции простаты по поводу доброкачественной гиперплазии, у больного выявлен рак предстательной железы TNM_X. В мае 2015 г. проведен курс лучевой терапии (суммарная локальная доза – 35 Гр). В декабре 2015 г. по данным амбулаторного наблюдения у больного появились жалобы на общую слабость, одышку при физической нагрузке. В марте 2016 г. появился упадок сил, усилилась общая слабость. С мая 2016 г. состояние значительно ухудшилось. В общем анализе крови была обнаружена трехростковая цитопения: лейкоциты – $2{,}9\times10^9$/л, тромбоциты – 90×10^9/л, эритроциты – $3{,}56\times10^{12}$/л). В июне 2016 г. при обследовании в гематологическом отделении ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России был установлен диагноз: ОМЛ, трансформация из миелодиспластического синдрома (МДС). Несмотря на проводимую терапию, смерть наступила в марте 2017 г. Психофизиологическое обследование проведено дважды (2001, 2016 гг.), т.е. через 15 и 30 лет после аварии на ЧАЭС.

Результаты

По данным методики многостороннего исследования личности (ММИЛ) можно отметить (табл. 1 и рис. 1), что осознанное стремление выглядеть в благоприятном свете (шкала L) не изменилось (49,6 % и 49,6 %). Выраженная склонность привлекать внимание к имеющимся симптомам, проблемам, повышенный уровень внутренней напряженности (шкала F) остается выше средних значений (60,6 % и 53,8 %) и определяет тревожное напряжение психической адаптации. Тенденция к отрицанию затруднений, конфликтов, каких-либо форм социального неблагополучия (шкала K) становится более высокой (64,2 % и 79,8 %), сочетается с беспокойством, неуверенностью, со склонностью к выраженной тревоге и вызывает перенапряжение психической адаптации. Значительное перенапряжение психической адаптации вызывает нарастание (89,0 % и 95,0 %) обеспокоенности состоянием физического здоровья (шкала 1 Hs). Снижение настроения, активности, работоспособности, тревога и напряженность (шкала 2 D) остаются одинаково высокими и обусловли-

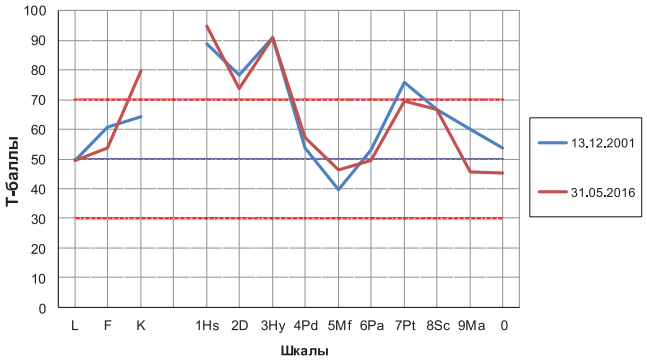


Рис. 1. Показатели методики многостороннего исследования личности (ММИЛ) больного Д.Р.И. с последствиями ОЛБ II ст. и острым лейкозом в динамике
Fig. 1. Indicators of the methodology of multilateral personality research (MMIL) of the patient DRI. with the consequences of ARS II Art. and acute leukemia in dynamics

Таблица 2

Показатели 16-факторного личностного опросника Кеттелла больного Д.Р.И. с последствиями ОЛБ II ст. и острым лейкозом в динамике
Indicators of the 16-factor Kettell personality questionnaire of the patient D.R.I. with the consequences of ARS II Art. and acute leukemia in dynamics

Дата прохождения тестирования	A	B	C	E	F	G	H	I	L	M	N	O	Q1	Q2	Q3	Q4	F1	F2	F3	F4
17.12.2001	5	8	5	4	3	6	3	4	6	7	6	6	3	8	7	9	7	2	6	5
01.06.2016	7	5	8	5	4	4	6	3	5	5	5	5	4	6	8	7	5	5	7	5

вают напряжение психической адаптации со склонностью к снижению в связи с нарастанием депрессивных тенденций (78,4 % и 73,6 %) соответственно. Демонстративность, стремление обратить на себя внимание, производить внешнее впечатление (шкала 3 Hy) была значительно выражена (90,8 % и 90,8 %) и сохранилась на таком же очень высоком уровне, обусловливая перенапряжение психической адаптации. Тенденция к стремлению пренебрегать социальными нормами и правилами поведения, неспособность учитывать негативный опыт при планировании поведения, импульсивность, несдержанность (шкала 4 Pd) имела наклонность к росту (53,7% и 57,1 %). Стремление придерживаться традиционного мужского стиля поведения, мужественность, властность, склонность к лидерству (шкала 5 Mf) несколько снизились (39,8 % и 46,2 %), так же как и высокая самооценка, настойчивость, целеустремленность и, одновременно, раздражительность, обидчивость, наклонность к аффективной ригидности (шкала 6 Pa), (53,0 % и 49,4 %). Остается высокой мнительность, неуверенность в себе, постоянные сомнения, трудности в выборе вариантов принимаемых решений (шкала 7 Pt), (76,0 % и 69,7 %), имеет наклонность к снижению в связи с нарастанием депрессии, обусловившие напряжение психической адаптации. Своеобразие мышления, необычность подходов к решению различных задач, трудности во взаимопонимании с окружающими, эмоциональная холодность, отчужденность (шкала 8 Sc) остались без динамики (66,6 % и 66,6 %) и обусловливали напряжение психической адаптации. Значительно снизился уровень активности, фон настроения, переключаемости, беспечности, увеличилась склонность к депрессии (шкала 9 Ma), (60,0 % и 45,4 %), снизилось стремление контролировать и ограничивать контакты с окружающими и круг общения (шкала O Si), (53,6 % и 45,2 %) в виде степени выраженности «реакции призыва к помощи» и поиска этой помощи.

По данным анализа показателей теста 16-ФЛО Кеттелла, определяющих характерологические черты Д.Р.И., пострадавшего в радиационной аварии на ЧАЭС, через 15–30 лет в динамике, можно отметить (рис. 2), что появилась тенденция к повышению эмоциональности, отзывчивости, доверчивости и общительности (фактор A – 5 и 7 стен), больной стал более эмоционально устойчивым,

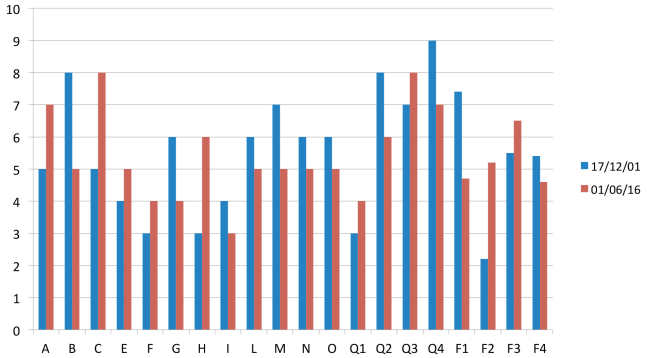


Рис. 2. Показатели 16-факторного личностного опросника Кеттелла больного Д.Р.И. с последствиями ОЛБ II ст. и острым лейкозом в динамике

Fig. 2. Indicators of the 16-factor Kettell personality questionnaire of the patient DRI. with the consequences of ARS II Art. and acute leukemia in dynamics

трезво оценивающим действительность, более активным. Высокая развитость интеллектуальной сферы (фактор B) снизилась до средних нормальных значений (8 и 5 стен). Возросла интегративная активность поведения, зрелость (5 и 8 стен) – фактор C. Несколько возросла вера в себя и свои способности, уменьшилось стремление к навязчивому соблюдению корректности, правил, покорности (4 стена и 5 стен) – фактор E. Осторожность, сдержанность, озабоченность, склонность все усложнять, ко всему подходить слишком серьезно, остались без динамики (3 и 4 стена) – фактор F. Уменьшилась склонность пользоваться моментом, искать выгоду в ситуации, избегать правил, чувствовать себя малообязательным (фактор G) – 6 и 4 стен. Несколько усилилась тяга к риску – фактор H (3 и 6 стен). Остались без динамики (фактор I) низкие показатели (4 и 3 стена), характерные для реалистичных, практичных лиц, стремящихся направлять группу по «правильному» реалистичному пути.

Обозначилась тенденция к средним значениям таких, повышенных в 2001 г. показателей, как показатели по фактору L, характеризующие склонность к повышенной самооценке человека, отличающегося недоверчивостью, холодностью, склонностью к соперничеству и к аффективной ригидности (6 и 5 стен), а также показатели (фактор M), характеризующие человека, которому в целом свойственна практичность, реалистичность, приземленность интересов и побуждений (7 и 5 стен), развитость воспитанных форм поведения, сдержанность, корректность, «светскость» (фактор N – 6 и 5 стен), с умеренно выраженной (6 и 5 стен) тревожностью, напряженностью, чувствительностью к замечаниям и упрекам, чувствующих себя неуверенно и неуютно в обществе, со склонностью к самобичеванию, к самоупрекам, к недооценке своих возможностей, с недовольством своей ситуацией и нахождением в ней (фактор O). Без динамики оставались показатели (3 и 4 стена), характеризующие больного (фактор Q1) как консервативного, ригидного, не любящего перемен, склонного к морализации и наставлениям. Уменьшилась самостоятельность, независимость от группы (фактор Q2), появилась необходимость в поддержке особенно в последние 15 лет наблюдения (8 и 6 стен). Сохранились высокие оценки (7 и 8 стен) по фактору (Q3), характеризующему организованность, самоконтроль поведения, способность строить поведение с учетом требований окружения. Остались высокими такие показатели, как напряженность, тревога по поводу неудовлетворенных потребностей, обусловливающих эмоциональную неустойчивость, пониженное настроение, раздражительность, нетерпимость (фактор Q4 – 9 и 7 стен), также как и тревожность (фактор F1 – 7 и 5 стен). Увеличилась склонность к социальным контактам, к поддержанию межличностных связей (фактор F2 – 2 и 5 стен), проявилась предприимчивость и решительность и желание направить свое поведение на слишком явное и очевидное (6 и 7 стен) в борьбе со смертью за своё здоровье – соответственно вторичному фактору (F3).

Таким образом, по данным психофизиологического обследования (2001 г.) профиль личности (рис. 1) у больного с последствиями острой лучевой болезни II ст. тяжести (1986), костномозговым синдром II степени, орофарингеальным синдром I степени тяжести, лучевой ка-

тарактой I ст. OU, (стабилизированной), дозой облучения 3,4 Гр, на первых трех шкалах методики ММИЛ (1, 2, 3) представляет собой сочетание неприятных физических ощущений с вегетативной тревогой и с преобладанием демонстративных тенденций, направленных на преодоление трудностей, обусловленных состоянием здоровья (шкала 1, 3), желанием выглядеть в благоприятном свете (шкала L), заинтересованностью в создании благоприятного образа своей личности, в значимом социальном положении, в стремлении не привлекать внимания окружающих к своим трудностям и проблемам, с беспокойством и неуверенностью в адекватном восприятии окружающими (шкала K). Повышение показателей, определяющих профиль личности (2001 год) на первой, второй и третьей шкалах методики ММИЛ с умеренным повышением на девятой 9 (уровень активности, гипертимия), указывает на дисгармоничное сочетание ипохондрических, тревожно-депрессивных и демонстративных тенденций, с преобладанием демонстративных, при котором интрапсихический конфликт обусловлен противоречием между эгоцентризмом, свойственным демонстративной личности (преодоление трудностей, с ориентировкой на собственные желания и потребности) и выраженной симбиотической тенденцией, характерной для субдепрессивной личности, сопровождающейся снижением ценности собственных потребностей. По данным теста Кеттелла (рис. 2), последствием перенесенной ОЛБ остается (2001) высокий уровень фрустрационной напряженности (фактор Q4 – 9 и 7 стен) и тревоги (фактор F1 – 7 и 5 стен), ограничения контактов (фактор F2 – 2 и 5 стен). При повторном психофизиологическом обследовании в 2016 г. сохраняется профиль личности в виде конверсионной формы V с преобладанием демонстративных тенденций (шкала 3), с нарастанием обеспокоенности состоянием здоровья (шкала 1) и переходом тревожно-депрессивных тенденций в депрессивное состояние (шкала 9). Наряду с этим, выявляется значительное повышение интегративности и стеничности поведения (фактор C – 5 и 8 стена) и эмоциональности (фактор A – 5 и 7 стен), сохраняются исходно высокий интеллект (фактор B – 8 и 5 стен), образно-логическое мышление, воспитанные формы поведения (фактор N – 6 и 5), самостоятельность, самодостаточность, организованность поведения с учетом требований окружения (фактор Q3 – 7 и 8 стен). Достаточно высокий интеллект и демонстративность поведения обусловливают хорошую адаптацию к окружению с уверенностью в себе, высокую социальную приспособляемость, стойкость в преодолении трудностей.

Хорошее среднее время простой сенсомоторной (407,5 мс), хуже – сложной сенсомоторной реакции (1243,10 мс) с 15 ошибками, высокая реакция (1006,6 мс) и точность (10 %) реакции на движущийся объект свидетельствуют о достаточных реальных функциональных резервах нервной системы и о его хорошей операторской работоспособности.

Обсуждение

Продолжительность периодов психической адаптации в виде первичной адаптации (3 года), стабильной (до 10 лет) и адаптационного утомления (после 10 лет) может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей личности и от влияния среды, предъявляющей повышенные требования к адаптационным механизмам, [8–11].

Первый период первичной адаптации был непосредственно связан с изменениями условий, в которых жил и работал пострадавший. Напряженность адаптационных механизмов и развитие психического стресса в этот период можно объяснить тем, что в связи с аварией ЧАЭС произошло устранение привычного знакомого окружения (г. Припять, работа на ЧАЭС). С одной стороны, это изменяет структурированность ситуации, а с другой – снижает эффективность адаптивного поведения, базирующегося на приобретенных в иных условиях навыках (лечение в клинике Института биофизики (КБ № 6), потеря работы, жилья, новое место жительства в г. Москве, продолжительное наблюдение и лечение, семья, 2 детей – 10 и 7 лет, работа). Д.Р.И., после выписки из клиники ИБФ, инвалид II группы, приступил к работе в 1987 г. и по 2015 г. выполнял работу главного специалиста в концерне Росэнергоатом (28 лет). Семья благополучна, жил полной жизнью. Вырастил 2 сыновей (1976 и 1979 г. рождения), оба получили высшее образование.

Первые 10 лет первичной адаптации после перенесённой ОЛБ (3 года) и стабильной адаптации ушли на лечение, на заботу о маленьких детях, на решение жилищного вопроса для себя и родителей (получил благоустроенную квартиру в Москве), трудоустройство жены, учёба детей в школе). При активных вызовах от обследования отказывался, в том числе и от психофизиологического обследования. В период адаптационного утомления через 26 лет после аварии на ЧАЭС оперирован по поводу базальноклеточного рака кожи различной локализации. Через 28 лет – при гистологическом исследовании материала, полученного при проведении трансуретральной резекции простаты по поводу доброкачественной гиперплазии, у больного выявлен рак предстательной железы TNM_X, проведен курс лучевой терапии (суммарная локальная доза 35 Гр). Через 30 лет был установлен диагноз: ОМЛ, трансформация из миелодиспластического синдрома (МДС). Несмотря на проводимую терапию, смерть наступила в марте 2017 г. на 31 году жизни после аварии на ЧАЭС. Важным аргументом в пользу радиационного генеза становится выявление в лейкозном клоне у больного хромосомных аберраций — маркеров радиационного воздействия.

Заключение

Психофизиологическая оценка личности и актуального психического состояния больного, перенесшего ОЛБ средней степени тяжести и, через 30 лет после аварии на ЧАЭС, острый лейкоз, показала демонстративно-ипохондрический тип нарушения адаптации, как вариант дисгармоничного сочетания ипохондрических, тревожно-депрессивных и демонстративных тенденций с преобладанием демонстративности (первая, вторая и третья шкала методики ММИЛ) со значительным снижением на девятой шкале в виде нарастания депрессии в динамике. Преобладание демонстративности над нарастающей в динамике депрессией у человека, обладающего высоким интеллектом, хорошим образно-логическим мышлением, с отсутствием сенсомоторной заторможенности, является проявлением оптимизма и стойкости перед тяжелым недугом.

Psychophysiological Adaptation of a Patient with Acute Radiated Sickness of Average Degree and Acute Leukemia

N.A. Metlyaeva, A.Yu. Bushmanov, I.A. Galstyan, A.A. Davtyan, M.Yu. Sukhova, E.S. Skorobogatykh, O.V. Shcherbatykh

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

Contact person: Nelya Andreevna Metlyaeva: nmetlyaeva@fmbcfmba.ru

ABSTRACT

Purpose: Clinical and psychophysiological assessment of the adaptation of a patient who suffered from acute radiation sickness of moderate severity after the Chernobyl accident and acute leukemia, which began 30 years after the transferred ARS.

Material and methods: A clinical and psychophysiological examination of a patient who suffered from acute radiation sickness of moderate severity after the Chernobyl accident and acute leukemia that occurred 30 years after the Chernobyl accident was carried out. The object of the study was the patient D.R.I., born in 1950, deputy. Head of the Chernobyl NPP workshop, participant in the liquidation of the consequences of the 1986 Chernobyl accident. On April 26, 1986, during an emergency, he underwent relatively uniform beta-gamma radiation with the development of ARS II (moderate) severity. Within 3.5 hours after the accident was in the premises of the Chernobyl nuclear power plant. In the structure of ARS, bone marrow syndrome of the second degree and oropharyngeal syndrome of the first degree of severity were observed. The radiation dose, according to a cytogenetic study, was 3.4 Gy. A psychophysiological study was carried out using the MMPI methodology, the Cattell's 16 Personality Factors Test, the Expert automated software and methodological complex, designed to study the personality characteristics of a person, the cognitive and intellectual characteristics of a person, the Raven's Progressive Matrices, simple and complex sensorimotor reactions and reactions to a moving object, 15 (2001) and 30 years (2016) after the Chernobyl radiation accident.

Results: The clinical and psychophysiological assessment of the personality and the actual mental state made it possible to determine the demonstrative-hypochondriacal type of disturbance in the psychophysiological adaptation with the tendency for the anxiety-depressive behavior of the patient to progress to a state of increasing depression, more pronounced in dynamics.

Conclusion: The psychophysiological assessment of the personality and current mental state of the patient who had ARS, moderate and, 30 years after the Chernobyl accident, acute leukemia showed a demonstrative-hypochondria type of adaptation disorder, as a variant of a disharmonious combination of hypochondria, anxiety-depressive and demonstrative tendencies with a predominance of demonstrativeness (the first, second and third scale of the MMPI methodology) with a significant decrease on the ninth scale in the form of an increase in depression in dynamics. The prevalence of demonstrativeness over growing depression in a person with high intellect, good figurative and logical thinking, and a lack of sensorimotor inhibition is a manifestation of optimism and resistance to a serious illness.

Key words: *acute radiation sickness, ionizing radiation, asthenia, depression, adaptation*

For citation: Metlyaeva NA, Bushmanov AYu, Galstyan IA, Davtyan AA, Sukhova MYu, Skorobogatykh ES, Shcherbatykh OV. sychophysiological Adaptation of a Patient with Acute Radiated Sickness of Average Degree and Acute Leukemia. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6): 45–49.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-45-49

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Воробьев А.И., Домрачева Е.В. Радиационно-индуцированные лейкозы // Проблемы гематологии и переливания крови. 2000. № 4. С. 5-15.
2. Гольдберг Е.Д. Лейкозы и радиация. Томск: Изд. Томского университета, 1963. 72 с.
3. Изучение последствий ядерных взрывов / Под ред. Бурназяна А.И., Гуськовой А.К., пер. с англ. М.: Медицина, 1964. 480 с.
4. Суворова Л.А., Галстян И.А., Надежина Н.М., Нугис В.Ю. Онкогематологические заболевания у перенесших острую лучевую болезнь // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2008. Т.53, № 5. С. 26-34.
5. Ichimaru M., Ishimaru T.A. Review of Thirty Years Study of Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors // J. Radiat. Res. 1975:89-96.
6. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Rep. 12, Part 1. Cancer: 1950-1990 // J. Radiat. Res. 1996. V.146, No. 1. P. 1-27.
7. Preston D.L., Mabuchi K., Kusumi S., et al. Leukemia Incidence in the Atomic Bomb Survivor Life Span Study, 1950-87 // Proceed. of Intern. Conference on Radiation Effects and Protection; March 18-20. Japan Atomic Energy Research. Inst., 1992. P. 103-107.
8. Ishimaru M., Okhkita T., Ishimaru T. Leukemia, Multiple Myeloma and Malignant Lymphoma // GANN Monograph on Cancer Res. 1986. No. 32. P. 113-127.
9. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности. Структура, основы интерпретации, некоторые области применения. Предисл. Барлас Т. 3-е изд., испр. и доп. М.: Издательство «БЕРЕЗИН ФЕЛИКС БОРИСОВИЧ», 2011. 320 с.
10. Соколова Е.Д., Калачев В.Ф., Долныкова А.А. Клинические аспекты нарушений психической адаптации. Психическая адаптация человека в условиях Севера. Владивосток, 1980. С. 77-96.
11. Короленко Ц.П. Психофизиология человека в экстремальных условиях. Л.: Медицина, 1978. С. 150.

REFERENCES

1. Vorobe'v A.I., Domracheva E.V. Leukemia Induced by Radiation. Problems of Hematology and Blood Transfusion. 2000;4:5-15. (In Russian).
2. Gol'dberg E.D. Leukemia and Radiation. Tomsk Publ., 1963. 72 p. (In Russian).
3. Eds. Burnazyan A.I., Gus'kova A.K. Studying Consequences of Nuclear Explosions. Translated from English. Moscow, Medicine Publ. 1964. 480 p. (In Russian).
4. Suvorova L.A., Galstyan I.A., Nadezhina N.M., Nugis V.Yu. Oncohematological Diseases in Patients with Acute Radiation Sickness. Medical Radiology and Radiation Safety 2008;53;5:26-34. (In Russian).
5. Ichimaru M., Ishimaru T.A. Review of Thirty Years Study of Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors. J. Radiat. Res. 1975:89-96.
6. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Rep. 12, Part 1. Cancer: 1950-1990. J. Radiat. Res. 1996;146;1:1-27.
7. Preston D.L., Mabuchi K., Kusumi S., et al. Leukemia Incidence in the Atomic Bomb Survivor Life Span Study, 1950-87. Proceed. of Intern. Conference on Radiation Effects and Protection; March 18-20. Japan Atomic Energy Research. Inst., 1992. P. 103-107.
8. Ishimaru M., Okhkita T., Ishimaru T. Leukemia, Multiple Myeloma and Malignant Lymphoma. GANN Monograph on Cancer Res. 1986;32:113-127.
9. Berezin F.B., Miroshnikov M.P., Sokolova E.D. Method of Multilateral Study of Personality. Structure, Basis of Interpretation, Some Areas of Application. 3 Edition, Amended and Updated. Moscow Publ., 2011. 320 p. (In Russian).
10. Sokolova E.D., Kalachev V.F., Dolnykova A.A. Clinical Aspects of Mental Adaptation Disorders. Mental Adaptation of a Person in the Conditions of the North. Vladivostok Publ., 1980. P. 77-96. (In Russian).
11. Korolenko Ts.P. Psychophysiology of a Person in Extreme Conditions. Leningrad, Meditsina Publ., 1978. P. 150.(In Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: тема НИР «Особенности подострого течения лучевой болезни», шифр: «Подострая лучевая болезнь».
Участие авторов: разработка концепции исследования, анализ данных и интерпретация результатов, написание текста статьи – Метляева Н.А.; разработка теоретической основы исследования – Бушманов А.Ю., Галстян И.А.; проведение медицинского обследования больного – Давтян А.А., Сухова М.Ю., Скоробогатых Е.С.; сбор и анализ литературного материала, редактирование текста – Щербатых О.В.
Поступила: 16.04.2021. Принята к публикации: 21.08.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing: research topic "Features of the subacute course of radiation sickness", code: "Subacute radiation sickness".
Contribution: development of the research concept, data analysis and interpretation of the results, writing the text of the article - N.A. Metlyaeva; development of the theoretical basis of the research - Bushmanov A.Yu., Galstyan I.A .; medical examination of the patient - Davtyan A.A., Sukhova M.Yu., Skorobogatykh E.S .; collection and analysis of literary material, text editing - Shcherbatykh O.V.
Article received: 16.04.2021. Accepted for publication: 21.08.2021.

И.С. Кузнецова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАДИОГЕННОГО РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ СРЕДИ РАБОТНИКОВ РАЗНЫХ ПЕРИОДОВ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО «МАЯК»

Южно-Уральский институт биофизики, Озерск; Челябинская обл.

Контактное лицо: Ирина Сергеевна Кузнецова: kuznetsova@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнительный эпидемиологический анализ радиогенного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями работников, начавших свою трудовую деятельность в разные периоды деятельности ПО «Маяк».

Материал и методы: Для анализа заболеваемости злокачественными новообразованиями (без учета раков легкого, печени и скелета – органов основного депонирования плутония) выбрана когорта работников ПО «Маяк», нанятых на реакторы, радиохимический завод и завод по производству плутония, а также на ремонтно-механический завод и завод по водоподготовке в 1948–1982 гг., а в качестве субкогорт сравнения 1948-1958 гг. и 1959-1982 гг. найма.

В работе использованы регрессионные модели относительного риска, включающие описание показателей фоновой заболеваемости и избыточный радиогенный риск.

Результаты: Оценка радиогенного риска на единицу дозы внешнего гамма-облучения в субкогорте 1948–1958 годов найма (ИОР/Гр: 0,11; 95 % ДИ: 0,02; 0,21) оказалась близка к оценке, полученной для всей когорты в предыдущих исследованиях.

В субкогорте 1959–1982 гг. найма точечная оценка ИОР/Гр была в 3 раза выше, чем в субкогорте 1948–1958 гг. найма, но оказалась статистически незначима для всего диапазоне доз в целом. Ограничение данных дозами до 2 Гр позволило получить статистически значимую оценку ИОР/Гр при использовании линейной зависимости (0,45; 95% ДИ: 0,04; 0,95), которая в 4 раза превышает оценку ИОР/Гр для первой субкогорты, полученную при аналогичных ограничениях (0,11; 95 % ДИ: –0,01; 0,25).

Все межкогортные различия были статистически незначимыми, и об отличиях можно говорить только при описании точечных оценок.

Ключевые слова: *радиационный риск, рак, профессиональное обучение, штатные условия, персонал, ПО «Маяк»*

Для цитирования: Кузнецова И.С. Сравнительный анализ радиогенного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями среди работников разных периодов деятельности по «Маяк» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 6. С.50–56.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-50-56

Введение

Атомная отрасль России за 75-летний период своего существования прошла огромный путь освоения технологий, промышленного внедрения, расширения производственных мощностей и географии их расположения.

Параллельно с развитием отрасли развивалась система радиационной безопасности.

В настоящее время ее научной основой служат оценки радиогенного риска стохастических эффектов. Основным и наиболее надежным источником данных о медицинских последствиях действия ионизирующего излучения на человека являются исследования среди лиц, переживших атомные взрывы в Хиросима и Нагасаки (Япония) [1].

В то же время страны, имеющие радиационно-опасные производства, тратят значительные усилия на оценку последствий работы в условиях штатной эксплуатации предприятий [2–4].

Регистр работников ПО «Маяк» – один из основных источников надежных статистически значимых оценок радиогенного риска канцерогенных эффектов, возникших вследствие профессионального контакта с источниками ионизирующего излучения на предприятиях атомной отрасли. Регистр включает идентификационную, кадровую, медицинскую, а также дозиметрическую (основанную на индивидуальных измерениях) информацию о работниках ПО «Маяк», нанятых на реакторный, радиохимический и плутониевый заводы, а также на ремонтно-механический завод и завод по водоподготовке, начиная с 1948 [5, 6].

Исследования радиогенного риска в когорте работников, включенных в регистр, показали, что как лейкомогенный риск, так и риск солидных злокачественных новообразований (ЗНО) зависит еще и от дозы внешнего гамма-излучения, в то время как канцерогенный риск ЗНО органов основного депонирования плутония-239 зависит и от дозы альфа-излучения инкорпорированного плутония.

Полученные результаты, главным образом, основаны на оценках риска в когортах, включавших лиц, нанятых в первые десять лет деятельности предприятия, работавших в условиях радиационного воздействия, существенно превышающего не только современные, но и принятые в 1960-е годы нормативы радиационной безопасности.

Целью исследования является сравнительный эпидемиологический анализ радиогенного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями работников, начавших свою трудовую деятельность в разные периоды эксплуатации ПО «Маяк».

Материал и методы

Работа с источниками ионизирующего излучения в условиях нормальной (штатной) эксплуатации проводится в соответствии с требованиями и нормативами Норм радиационной безопасности (НРБ-99/2009), которые устанавливают основные пределы доз и допустимые уровни воздействия ионизирующего излучения [7].

В первые годы деятельности ПО «Маяк» знаний о действии хронического облучения при дозах в несколько раз меньших тех, которые вызывают детерминированные эффекты накоплено было мало. Отдаленность медицинских последствий, наличие лаг-периода также внесли задержку в более существенное ограничение уровней радиационного воздействия. Поэтому нормативы, отражающие научные знания о канцерогенном действии радиации, были утверждены лишь в 1960 г. и составили 5 бэр/год.

Поэтому для анализа заболеваемости злокачественными новообразованиями (без учета раков легкого, печени и скелета – органов основного депонирования плутония) целесообразным представляется выбор когорты 1948–1982 гг. найма, а в качестве субкогорт для сравнения 1948–1958 гг. и 1959–1982 гг. найма.

Таблица 1

Состав исследуемой когорты
Composition of the cohort under study

Годы найма	Число лиц	Средняя доза[1] внешнего гамма-облучения, мГр	Число человеко-лет наблюдения	Число диагнозов ЗНО	Число исследуемых ЗНО[2]
1948–58	13434	671,8	326984	1953	1332
1959–82	12321	111,6	364813	1467	1126
Всего	25755	403,8	691797	3420	2458

Примечание: [1] – Использована оценка дозы на толстую кишку; [2] – ЗНО за исключением раков легкого, печени и скелета

Характеристика когорты

Основные сведения о численном составе исследуемой когорты, средней дозе внешнего гамма-излучения, накопленном количестве человек-лет наблюдения для анализа заболеваемости ЗНО, а также о числе диагнозов ЗНО представлены в табл. 1. Когорта состоит из 25755 работников трех основных производств ПО «Маяк» – реакторного, радиохимического и химико-металлургического, а также из работников двух вспомогательных подразделений: ремонтно-механического завода и завода по водоподготовке. Субкогорты работников 1948-1958 и 1959-1982 гг. найма имеют примерно одинаковый размер как по численности (52% и 48% от общего числа членов когорты), так и по накопленному количеству человеко-лет наблюдения (47% и 53% от общего количества человеко-лет). Более подробные сведения о методах создания регистра персонала (Номер регистрации (свидетельства) базы данных: 2020620210), источниках информации и численных характеристиках исследуемой когорты представлены в публикациях [5, 6].

Источником информации о дозах внешнего гамма-излучения является дозиметрическая система MWDS, представляющая оценки доз внешнего гамма-излучения в органах и тканях тела, полученных на основании измерений индивидуальных дозиметров с учетом таких характеристик как чувствительность различных типов дозиметров к областям спектра внешнего гамма-излучения, зависимость показаний конкретного типа дозиметра от направления излучения и т.д. [8]. В работе использована оценка дозы на толстую кишку. Как видно из данных табл. 1, среднее значение накопленной дозы в 6 раз выше в первой субкогорте, чем во второй.

Для представления результатов в отдельных дозовых интервалах использованы понятия малых, умеренных и высоких доз. В данной работе к малым дозам отнесены дозы гамма-облучения менее 25 мГр, накопленные за весь период профессиональной деятельности, а к высоким – более 1 Гр. Диапазон умеренных доз соответственно находится между областью малых и высоких доз.

Источником информации о заболеваемости злокачественными новообразованиями являлся созданный в лаборатории эпидемиологии ЮУрИБФ канцер-регистр населения ЗАТО Озерск (Номер регистрации (свидетельства) базы данных: 2019621208) [1]. В работе учтены первые ЗНО, а анализ проведен для суммы ЗНО за исключением раков легкого, печени и скелета, для которых необходимо использовать модели радиогенного риска, учитывающие зависимость частоты этих раков от дозы альфа-излучения инкорпорированного плутония.

Методы анализа данных

Данные для анализа были организованы в многомерную таблицу, где количество случаев и накопленных человеко-лет наблюдения были распределены в зависимости от пола, года рождения (до 1939; 1939–1942; 1943–1952; 1953–1965), календарного года (1948–1949; с 1950 по 2014 по 5-летним интервалам; 2015–2017), достигнутого возраста (с 15 до 84 по 5-летним возрастным интервалам; 85–100 лет), статуса курильщика (когда либо курил, никогда не курил, нет информации), уровня накопленной дозы внешнего гамма-излучения в толстой кишке с лагом 5 лет (0; 0,001–0,009; 0,010–0,024; 0,025–0,049; 0,050–0,099; 0,10–0,199; 0,200–-0,499; 0,500–0,749; 0,750–0,999; 1,000–1,499; 1,500–1,999; 2,000–2,999; 3,000 и более Гр).

Период наблюдения за работником начинался с даты найма на ПО «Маяк» и заканчивался при наступлении одного из следующих событий:

- выбытие из-под наблюдения (выезд из города или смерть);
- установление диагноза первого злокачественного новообразования (ЗНО);
- окончание наблюдения (31.12.2017 г.).

В работе использованы регрессионные модели относительного риска, включающие описание показателей заболеваемости среди лиц с нулевой дозой (фоновые показатели) и избыточный радиогенный риск.

Модель фонового показателя включала его зависимость от пола, года рождения, статуса курильщика и достигнутого возраста и имела вид:

$$\lambda_0 = \exp\left\{\alpha_{birth} + sm_s + \delta \times \ln\frac{age_s}{60} + \varepsilon \times \left(\ln\frac{age_s}{60}\right)^2\right.,$$

где α, sm, δ, ε – параметры модели; индексы birth, s обозначают, что параметр вычисляется отдельно для различных категорий по году рождения и полу; age – достигнутый возраст.

Модели избыточного относительного риска (ИОР), использованные в данной работе, включали:

Непараметрическую зависимость:

$$ИОР = \sum \theta_i I(D_i \le dose \le D_{i+1});$$

Линейную зависимость:

$$ИОР = \gamma \times dose;$$

Квадратичную зависимость:

$$ИОР = \gamma \times dose^2;$$

С фиксированным отсутствием избыточного риска в дозах менее 1 Гр и линейной зависимостью в дозах более 1 Гр:

$$ИОР = \begin{cases} 0, & dose < 1Гр \\ \gamma \times dose, & dose \ge 1Гр \end{cases},$$

Пороговой зависимостью в дозе 1 Гр и линейной зависимостью в дозах более 1 Гр:

$$ИОР = \begin{cases} 0, & dose < 1Гр \\ \gamma \times (dose - 1), & dose \ge 1Гр \end{cases},$$

где θ – параметр модели – избыточный относительный риск (ИОР); γ – параметр модели – избыточный относительный риск на 1 Гр (ИОР/Гр) или на 1 Гр^2 (ИОР/Гр^2) в случае квадратичной зависимости; dose – накопленная доза внешнего гамма-облучения в толстой кишке (Гр) с лагом 5 лет; I – интервалы дозы.

Таблица 2

Избыточный относительный риск заболеваемости ЗНО в зависимости от уровня накопленной дозы внешнего гамма-облучения
Excess relative risk of cancer incidence depending on the level of accumulated dose of external gamma radiation

Дозовый интервал, Гр	Число человеко-лет наблюдения		Число случаев исследуемых ЗНО		Избыточный относительный риск	
Годы найма	1948–1958	1959–1982	1948-1958	1959–1982	1948–1958	1959–1982
0	91081	97342	110	121	0	0
– 0,025	16588	81054	59	182	-0,11 (-0,36; 0,22)	-0,12 (-0,30; 0,12)
– 1,000	162950	185583	787	813	-0,09 (-0,26; 0,13)	-0,00 (-0,18; 0,23)
– 3,000	54756	834	359	10	0,02 (-0,19; 0,28)	0,65 (-0,20; 2,01)
3,000 +	1609	0	17	–	0,71 (-0,01; 1,80)	–
Статистическая значимость улучшения качества модели при учете дозовой зависимости					$p = 0,14$	$p = 0,08$

Оценка параметров моделей, границ 95 %-го доверительного интервала, тесты отношения правдоподобия были выполнены в программе AMFIT пакета Epicure [9].

Результаты

За период наблюдения (1948 – 2017 гг.) из 2458 диагностированных заболеваний ЗНО (за исключением раков легкого, печени и скелета) 1332 заболевания (54 %) были выявлены у лиц, начавших работать на ПО «Маяк» в 1948–1958 гг., а 1126 (46 %) – у лиц, начавших работать в 1959–1982 гг.

В диапазоне высоких доз (1 Гр и выше) из 386 случаев только 10 (3 %) диагностированы у лиц, начавших работать после 1958 г. При малых дозах ситуация обратная: из 241 случая лишь 59 (24 %) заболевших – работники первых 10 лет деятельности предприятия. При накопленных дозах от 25 мГр до 1 Гр количество ЗНО, диагностированных к концу 2017 г., и количество человеко-лет наблюдения сопоставимы между субкогортами (табл. 1). Стоит отметить, что более 200 случаев выявлено у лиц, имевших нулевую дозу внешнего гамма-облучения (нулевая дозовая категория).

Избыточный канцерогенный риск как в субкогорте лиц 1948–1958 гг. найма, так и в субкогорте 1959–1982 гг. найма отсутствовал в области малых и умеренных доз: полученные точечные оценки риска были близки к нулю, отрицательными и статистически незначимыми (см. табл. 2). В области высоких доз в обеих субкогортах наблюдалось увеличение риска, однако точечная оценка риска статистически незначимо отличалась от нуля. В субкогорте работников 1948–1958 гг. найма в интервале доз от 1 до 3 Гр оценка ИОР практически не отличалась от нуля, в то время как в субкогорте лиц 1959–1982 гг. найма ИОР составил 0,65, хотя и не был статистически значимым (95 % ДИ: -0,20; 2,01). При накопленных дозах, превышавших 3 Гр, в первой субкогорте оценка ИОР составила 0,71 (95 % ДИ: -0,01; 1,80), во второй субкогорте работников с такими дозами не было.

Линейная модель доза–эффект улучшала качество подгонки данных по сравнению с моделью без учета зависимости от дозы как в когорте работников, нанятых в 1948–1958 гг., так и в 1959–1982 гг. (p-value = 0,05 и 0,03 соответственно). Точечная оценка ИОР/Гр статистически значимо отличалась от 0 в субкогорте первых лет найма на 95 % уровне (0,11; 95 %ДИ: 0,02; 0,21), во второй субкогорте только на 90 % уровне (0,36; 95 %ДИ: -0,02; 0,85; 90 % ДИ: 0,03; 0,76).

Использование квадратичной формы зависимости «доза-эффект» также не показало статистически значимого результата (см. табл. 3). На грани статистической значимости был оценен коэффициент при квадрате накопленной дозы в случае использования квадратичной зависимости (0.04; 95%ДИ: 0,01; 0,08) в субкогорте лиц, нанятых в первые 10 лет деятельности предприятия. Однако сама модель незначительно улучшала качество подгонки по сравнению с линейной моделью ($p = 0,05$ для обеих моделей). В субкоготре 1959-1982 гг. найма линейная модель оказалась предпочтительней квадратичной ($p = 0,03$ и 0,07 соответственно). Добавление в линейную зависимость квадратичного члена не улучшило качества модели ($p > 0,5$). Результат подгонки данных линейной моделью с фиксированным отсутствием избыточного риска в дозах менее 1 Гр не существенно отличался от полученного при использовании линейной модели для всего диапазона доз. Модель с учетом порога по дозовой зависимости также не улучшила качества подгонки по сравнению с линейной. Включение модификации эффекта дозовой зависимости с учетом достигнутого возраста не привело к улучшению качества подгонки ($p > 0,5$). Также не получено доказательств различий ИОР/Гр в зависимости от пола ($p > 0,5$).

Ограничение анализируемых данных в зависимости от уровня накопленной дозы и оценка избыточного относительного риска на единицу дозы с помощью линейной зависимости представлены в табл. 4. В субкогорте 1948–1958 гг. найма точечные оценки ИОР/Гр для всех

Таблица 3

Коэффициенты моделей избыточного относительного риска заболеваемости ЗНО
Coefficients of models of excess relative risk of cancer incidence

Годы найма	1948–1958	1959–1982
Линейная зависимость		
ИОР/Гр	0,11 (0,02; 0,21) $p = 0,05^1$	0,36 (-0,02; 0,85) $p = 0,03^1$
Квадратичная дозовая зависимость		
ИОР/Гр^2	0,04 (0,01; 0,08) $p = 0,05^1$	0,26 (NA; 0,80) $p = 0,07^1$
Модель с фиксированным отсутствием избыточного риска в дозах менее 1 Гр и линейной зависимостью в дозах более 1 Гр		
ИОР/Гр	0,08 (0,01; 0,17) $p = 0,08^1$	0,34 (-0,26; 1,27) $p = 0,08^1$
Модель с фиксированным порогом в дозе 1 Гр и линейной зависимостью в дозах более 1 Гр		
ИОР/Гр	0,16 (0,02; 0,33) $p = 0,08^1$	< 0

Примечание: [1] – статистическая значимость улучшения качества модели при учете дозовой зависимости по сравнению с моделью без учета дозовой зависимости; NA – оценка невозможна

Таблица 4

Избыточный относительный риск заболеваемости ЗНО на 1 Гр при ограничении диапазона доз
Excess relative risk of cancer incidence per 1 Gy with a restricted dose range

Ограничение по дозам, Гр	Годы найма	
	1948–1958	1959–1982
Весь диапазон	0,11 (0,02; 0,21)	0,36 (-0,02; 0,85)
< 2,0	0,11 (-0,01; 0,25)	0,45 (0,04; 0,95)
< 1,0	0,10 (-0,12; 0,36)	0,36 (-0,08; 0,89)
< 0,5	+0,00	-0,00
< 0,2	< 0	0,18 (-1,03; 1,64)

доз в целом, а также, для интервалов, ограниченных 2 Гр и 1 Гр, составили 0,10 – 0,11. В субкогорте 1959–1982 гг. найма ограничение значений накопленной дозы величиной в 2 Гр, во-первых, увеличивает точечную оценку ИОР/Гр с 0,36 до 0,45, а, во-вторых, делает ее статистически значимой (95 % ДИ: 0,04; 0,95). Однако большее ограничение используемого дозового интервала до 1 Гр приводит к точечной оценке, равной 0,33 (95 % ДИ: -0,08; 0,89).

Для оценки количества радиационно-индуцированных случаев исследуемых ЗНО были вычислены количества фоновых и избыточных случаев на основе линейной зависимости доза–эффект во всем диапазоне доз (см. Табл. 5). В субкогорте 1948–1958 годов найма из 1332 случаев 1241 (93 %) оценены как фоновые, а 91 (7 %) как радиационно-индицированные. Во второй субкогорте ситуация аналогичная из 1126 случаев 1075 (95 %) – фоновые, а 51 (5 %) – радиогенные. Поскольку точечные оценки ИОР/Гр в субкогортах отличаются в 3 раза, то наблюдаются различия в оцененном вкладе радиогенных случаев в отдельных дозовых интервалах. Так, если в первой субкогорте при накопленных дозах от 1 до 3 Гр только 15 % случаев отнесены к избыточным (54 случая), то во второй субкогорте в данном дозовом интервале избыток составляет 33 % (2,8 случая из 8,4 (фон + избыток)). В диапазоне доз от 25 до 200 мГр оцененный вклад радиационно-индуцированных случаев в субкогортах примерно одинаковый 4 % и 5 %.

С целью оценки влияния длительности периода наблюдения на радиогенный риск проведен анализ чувствительности при ограничении календарного периода диагностики (табл. 6). В субкогорте работников, нанятых в первое десятилетие деятельности предприятия, статистически незначимые точечные оценки ИОР/Гр колебались в небольшом диапазоне от 0,04 до 0,11. Первая положительная оценка получена для периода наблюдения, ограниченного 1980 г., т.е. через 20–30 лет после начала наблюдения. В субкогорте работников 1959-1982 гг. найма оценка ИОР/Гр уменьшалась с расширением периода наблюдения от 0,52 для периода наблюдения до 1990 года, до 0,36 – для периода наблюдения до 2017 года.

Обсуждение

Оценка радиогенного риска ЗНО проводилась в когорте работников ПО «Маяк» как по показателям заболеваемости [10], так и смертности [11]. В этих исследованиях использовались данные всей когорты целиком без выделения субкогорт в зависимости от года найма. Величина оцененного риска в таких исследованиях очень сильно зависит от оценок в области высоких доз.

Существенное изменение как производственных условий, так и разрешенных пределов дозовых нагрузок привели к тому, что к 1960 г. темп накопления дозы внешнего гамма-излучения снизился [12]. Как следствие, снизились и суммарные дозы радиационного воздействия. Поэтому для исследования медицинских последствий ионизирующего излучения в диапазоне умеренных и малых доз важным представляется сравнение оценок радиогенного риска в субкогортах лиц, начавших работать при различных установленных нормативах штатного облучения.

Для исследования был выбран показатель заболеваемости от всех солидных раков за исключением ЗНО легкого, печени и скелета – органов основного депонирования плутония, влияние которого в данной работе не

Таблица 5

Количество фактических, фоновых и радиогенных случаев заболевания ЗНО
в зависимости о уровня накопленной дозы внешнего гамма-облучения
The number of actual, background and radiogenic cancer cases depending on the accumulated dose of external gamma radiation

Годы найма	1948–1958			1959–1982		
Дозовый интервал, мГр	Факт	Фон	Избыток	Факт	Фон	Избыток
0	110	98,4	0	121	114,3	0
– 0,025	59	58,7	0,1	182	194,0	0,7
– 0,200	787	764,2	33,2	813	761,2	47,3
– 1,000	359	311,3	54,0	10	5,6	2,8
3,000 +	17	8,7	3,4	0	0	0
Всего	1332	1241,3	90,7	1126	1075,1	50,8

Таблица 6

Избыточный относительный риск заболеваемости ЗНО на 1 Гр при ограничении периода наблюдения
Excess relative risk of cancer incidence per 1 Gy with a limited follow-up period

Период наблюдения	Годы найма	
	1948–1958	1948–1958
1948 – 1960	NA	NA
1948 – 1970	< 0	NA
1948 – 1980	0,10 (-0,07; 0,32)	NA
1948 – 1990	0,04 (-0,07; 0,18)	0,52 (< 0; 2,10)
1948 – 2000	0,08 (-0,02; 0,20)	0,56 (-0,09; 1,47)
1948 – 2010	0,11 (-0,01; 0,21)	0.42 (-0,05; 1,02)
1948 – 2017	0,11 (0,02; 0,21)	0,36 (-0,02; 0,85)

Примечание: NA – оценка невозможна

учитывалось, поскольку для исследуемых ЗНО ранее не было найдено свидетельств зависимости показателей от уровня облучения этим радионуклидом [10, 11].

Разделение исследуемой когорты на 2 субкогорты работников 1948–1958 и 1959–1982 гг. найма привело к тому, что субкогрты несущественно отличались как по численности, так и по накопленному количеству человеко-лет наблюдения (см. табл. 1). Количество случаев исследуемых ЗНО также было сопоставимо. В то же время, уровни радиационного воздействия оказались в 6 раз выше в первой субкогорте, чем во второй.

Как и следовало ожидать, оценка радиогенного риска на единицу дозы в субкогорте 1948–1958 гг. найма (ИОР/Гр: 0,11; 95 % ДИ: 0,02; 0,21) оказалась близка к оценке, полученной для всей когорты ИОР/Гр (заболеваемость): 0,07; 95 % ДИ: 0,01; 0,15; ИОР/Гр (смертность): 0,16; 95 % ДИ: 0,07; 0,26 (см. табл. 7).

В отличие от предыдущих исследований, где не было выявлено каких-либо свидетельств нелинейности зависимости от накопленной дозы, в данной работе в первой субкогорте квадратичная модель также хорошо описывает данные, как и линейная модель, если за основу брать значимость текста максимального правдоподобия отличия обеих моделей от модели, в которой вообще не учитывается зависимость от дозы (p = 0,05) или значение теста Акаика (12192 для обеих моделей). В то же время, добавление квадратичного члена в линейную модель статистически незначимо улучшало качество модели (p = 0,10).

В субкогорте 1959–1982 гг. найма точечная оценка ИОР/Гр была в 3 раза выше, чем в субкогорте 1948–1958 гг. найма, но оказалась статистически незначима для всего диапазоне доз в целом. Здесь необходимо отметить, что во второй субкогорте не было работников с дозой более 3 Гр. Более того, в дозах от 2 до 3 Гр было накоплено лишь 123 человеко-года наблюдения и не было диагностировано ни одного случая исследуемых ЗНО. Ограничение данных дозами до 2 Гр позволило получить статистически значимую оценку ИОР/Гр при использовании линейной зависимости (0,45; 95 % ДИ: 0,04; 0,95), которая в 4 раза превышает оценку ИОР/Гр для первой субкогорты, полученную при аналогичных ограничениях (0,11; 95 % ДИ: -0,01; 0,25). Необходимо отметить, что все межкогортные различия были статистически незначимыми и об отличиях можно говорить только при описании точечных оценок.

Сопоставление результатов настоящего исследования с оценками риска, полученными в других когортах работников атомной промышленности, позволяют говорить о том, что оценки коэффициента избыточного относительного риска исследуемых ЗНО в когортах работников Великобритании, а также объединенной когорте работников Франции, Великобритании и США находятся между оценками, полученными для субкогорт 1948–1958 и 1959–1982 гг. Так, когорта радиационных работников Великобритании, состоящая из 167 тыс. человек, наблюдалась начиная с 1955 до 2011 г. Оценка средней накопленной дозы внешнего излучения с лагом 10 лет была основана на показаниях дозиметров и определялась как доза облучения поверхности тела. Помимо облучения от источников рентгеновского и гамма-излучений она включала также нейтронную составляющую и бета-излучение. ИОР/Зв для солидных ЗНО за исключением раков легкого и плевры составил 0,20 и был статистически незначим даже на 90 % уровне 90 % ДИ: -0,01; 0,42. В объединенной когорте работников атомной промышленности Франции, Великобритании и США, состоящей из 308297 работников, наблюдение начиналось через год после найма на работу или при первом дозиметрическом контроле (более позднее из двух событий), а для работников из Франции – не ранее 1968 года. Год окончания наблюдения ограничен 2004, 2001 и 2005 г. для субкогорт из Франции, Великобритании и США, соответственно. Средняя доза гамма-облучения в толстой кишке оказалась значительно ниже, чем в нашем исследовании, и составила 21 мГр; более того, в области доз выше 0,5 Гр накоплено менее 0,04% человеко-лет наблюдения. Оценка ИОР/Гр при 5-летнем лаг-периоде составила 0,38 (90 % ДИ: 0,05; 0,74).

Более низкие оценки радиогенного риска заболеваемости и смертности от солидных ЗНО (за исключением раков легкого, печени и скелета), полученные с использованием данных когорты работников ПО «Маяк», нанятых в 1948–1982 гг. отмечались авторами зарубежных публикаций и ранее [4]. Полученные в нашей работе данные свидетельствуют, что точеные оценки риска в субкогорте лиц, нанятых в 1959–1982 гг., ближе к оценкам риска, полученным в других когортах работников. Более того, ИОР/Гр (0,45 95 % ДИ: 0,04; 0,95) в субкогорте лиц, 1959–1982 гг. найма при ограничении в 2 Гр для накопленной дозы несколько выше оценки риска, полученной

Таблица 7

Избыточный относительный риск заболеваемости / смертности от ЗНО на единицу дозы внешнего излучения в исследованиях когорт работников атомной промышленности

Excess relative risk of cancer incidence/mortality per unit dose of external radiation in studies of cohorts of nuclear industry workers

Исследованная популяция	Средняя доза внешнего излучения, мГр (мЗв)	Изученный эффект	Число ЗНО	ИОР/Гр (Гр, Зв) внешнего излучения (95% доверительный интервал)
Субкогорта работников ПО «Маяк» 1948–1958 гг. найма	672[1]	Заболеваемость, солидные раки за исключением рака легкого, печени и скелета	1332	0,11 (0,02; 0,21)
Субкогорта работников ПО «Маяк» 1959–1982 гг. найма	112[1]	Заболеваемость, солидные раки за исключением рака легкого, печени и скелета	1126	0,36 (-0,02; 0,85)
Когорта работников ПО «Маяк» 1948–1982 гг. найма [2]	510[2]	Заболеваемость, солидные раки за исключением рака легкого, печени и скелета	1447	0.07 (0,01; 0,15)
Когорта работников ПО «Маяк» 1948–1982 гг. найма [3]	354[1]	Смертность, солидные раки за исключением рака легкого, печени и скелета	1825	0,16 (0,07; 0,26)
Когорта радиационных работников Великобритании [14]	62[2]	Заболеваемость, солидные раки за исключением рака легкого и плевры	15637	0,20 (-0,01; 0,42)[3]
Когорта INWORKS [4]	20,9[1]	Смертность, солидные раки за исключением рака легкого	12155	0,38 (0,05; 0,74)[3]

Примечание: [1] – доза на толстую кишку (мГр); [2] – доза HP10 (мЗв); 3 – 90 % ДИ

в когорте LSS для мужчин, облученных в возрасте 20–60 лет в дозе менее 2 Гр (0,33 95 % ДИ: 0,17; 0,52).

Следует иметь в виду, что о различиях можно говорить лишь при описании точечных оценок риска. Учет доверительных интервалов оценок не позволяет сделать заключение о статистической значимости различий оценок, полученных в разных исследованиях. Это означает, что либо действительно различия отсутствуют, либо на данный момент объем данных недостаточен для выявления существующих отличий. Более того, оценки риска с доверительными интервалами показывают только вклад статистических колебаний данных в рамках выбранной модели риска. Существуют и другие источники неопределенности, такие как неполнота знаний об облучении или факторы и механизмы, влияющие на развитие заболеваний [7]. Одним из возможных объяснений большего значения точечной оценки ИОР/Гр заболеваемости ЗНО в субкогорте лиц. 1959–1982 гг. найма по сравнению с субкогортой 1948–1958 гг. найма может являться эффект конкуренции рисков. В когорте 1948–1958 гг. рождения выявлено значимое влияние облучения от плутонием на риск возникновения раков легкого и печени, и соответственно, выявлено избыточное количество случаев раков этих локализаций, обусловленное облучением плутония. При этом можно выдвинуть предположение, что раки других локализаций либо не успели реализоваться, либо реализовались позднее, чем раки органов основного депонирования плутония.

К ограничениям данного исследования стоит отнести период наблюдения за лицами из второй субкогорты (менее 40 лет для работников, нанятых в 1982 г.) и отсутствие дозиметрической информации за последние 10 лет. Кроме того, в дальнейших исследованиях необходимо подтверждать или опровергать отсутствие влияния других радиационных факторов на уровень заболеваемости исследуемыми ЗНО, а также исследовать возможную модификацию эффекта в зависимости от нерадиационных факторов.

Выводы

Сравнительный анализ радиогенного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями (без учета раков легкого, печени и скелета) среди работников ПО «Маяк» 1948–1958 гг. найма и 1959–1982 гг. найма показал, что:

1. Оценка радиогенного риска на единицу дозы в субкогорте 1948–1958 гг. найма (ИОР/Гр: 0,11; 95 % ДИ: 0,02; 0,21) близка к оценке, полученной для все когорты 1948-1982 гг. найма в предыдущих исследованиях.
2. В субкогорте 1959–1982 гг. найма точечная оценка ИОР/Гр была в 3 раза выше, чем в субкогорте 1948–1958 гг. найма, но оказалась статистически незначима для всего диапазоне доз в целом.
3. Ограничение данных первой субкогорты дозами до 2 Гр позволило получить статистически значимую оценку ИОР/Гр при использовании линейной зависимости (0,45; 95 % ДИ: 0,04; 0,95), которая в 4 раза превышает оценку ИОР/Гр для первой субкогорты, полученную при аналогичных ограничениях (0,11; 95 % ДИ: -0,01; 0,25).
4. Все межкогортные различия были статистически незначимыми и об отличиях можно говорить только при описании точечных оценок.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 6. P. 50–56 Radiation epidemiology

Comparison of Radiation Risk of Cancer Incidence among PA Mayak Workers Hired at Different Calendar Periods

I.S. Kuznetsova

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

Contact person: Irina Sergeevna Kuznetsova: kuznetsova@subi.su

ABSTRACT

Purpose: comparative epidemiological analysis of cancer incidence rates among PA Mayak workers hired at different calendar periods.

Material and Methods: The cohort of PA Mayak workers hired at reactors, radiochemical, plutonium, water preparing and repair plants in 1948-1982 was selected for analysis of solid cancer (except lung, liver and bone) incidence. The cohort was divided into two subcohorts 1948-1958 and 1959-1982 years of hire.

Regression models of relative risk included the description of background rates and excess radiation risk was used.

Results: The radiation relative risk per 1 Gy was (ERR/Gy: 0.11; 95 % CI: 0.02; 0.21) in the subcohort of workers hired in 1948–1958 and was close to the estimates from previous studies for the whole cohort.

In the subcohort of workers hired in 1959–1982 the point estimate of ERR/Gy was 3 times higher than in the subcohort 1948–1958 years of hire, but it was not statistically significant in the whole dose range. Restriction of doses up to 2 Gy allowed to get significant estimate of ERR/Gy (0.45; 95 % CI: 0.04; 0.95), which 4 times higher the estimate in the first subcohort calculated with the same restriction (0.11; 95 % CI: -0.01; 0.25).

All subcohorts differences were not statistically significant and we can say about point distinctions only.

Key words: *radiation risk, cancer, occupation exposure, regular conditions, staff, Mayak PA*

For citation: Kuznetsova IS. Comparison of Radiation Risk of Cancer Incidence (Except Lung, Liver And Bone Cancers) Among PA Mayak Workers Hired at Different Calendar Periods. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6): 50–56.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-50-56

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена одним автором.
Поступила: 26.01.2021. Принята к публикации: 05.09.2021.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. The article was prepared by one author.
Article received: 26.01.2021. Accepted for publication: 05.09.2021

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens. Lyon: IARC, 2012. 252 p.
2. Ilyin, L.A., Kiselev M.F., Panfilov A.P., et.al. Medical Dosimetric Registry of Russian Atomic Industry Employees: Current Status and Perspectives // Int. J. Low Radiation. 2006. V.2, No. 3-4, P. 207–218.
3. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., et al. Risk of Cancer from Occupational Exposure to Ionising Radiation: Retrospective Cohort Study of Workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS) // BMJ. 2015. No. 351. P. 53-59.
4. 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 // Br. J. Cancer. 2018. No. 119. P. 631-637.
5. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СанПин 2.6.1.252309. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с.
6. Панфилов А.П. Эволюция системы обеспечения радиационной безопасности атомной отрасли страны и её современное состояние // Радиация и риск. 2016. Т.25, № 1. С. 47-64.
7. Koshurnikova, N.A., et al., Characteristics of the Cohort of Workers at the Mayak Nuclear Complex // Radiat. Res. 1999. V.152, No. 4. P. 352-363.
8. Sokolnikov, M., et al., Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948-2008 // Plos. One. 2015. V.10, No. 2. P. E0117784.
9. Vasilenko, E.K., et al. Mayak Worker Dosimetry Study: an Overview // Health Phys. 2007. V.93, No. 3. P. 190-206.
10. Лабутина Е.В., Кузнецова И.С. Радиационный риск заболевания злокачественными новообразования органов основного депонирования плутония с учетом гистологического типа опухоли среди работников ПО «Маяк». // Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия. Ч. IV / Под ред. Киселева М.Ф., Романова С.А. Челябинск: Челябинский Дом печати, 2012. С. 93-112.
11. Preston D.L., Lubin J., Pierce D.A., McConney M.E., Shilnikova N.S. Epicure User Guide. Ottawa: Risk Sciences International, 2015. V.2.01.
12. Hunter N., Kuznetsova I.S., Labutina E.V., Harrison J.D. Solid Cancer Incidence Other than Lung, Liver and Bone in Mayak Workers: 1948–2004 // Br. J. Cancer. 2013. V.109. P. 1989–1996.
13. Sokolnikov, M., et al., Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers Other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948-2008 // PLoS One. 2015. V.10, No. 2. P. e0117784.
14. 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 // Br. J. Cancer. 2018. No. 119. P. 631–637. https://doi.org/10.1038 /s41416-018-0184-9.
15. Richardson David B., Cardis E., Daniels Robert D., Gillies Michael, O'Hagan Jacqueline A., Hamra Ghassan B., et al. Risk of Cancer from Occupational Exposure to Ionising Radiation: Retrospective Cohort Study of Workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS) // BMJ. 2015. No. 351. P. h5359. doi: https://doi.org /10.1136/bmj.h5359.
16. Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009 // Radiat. Res. 2017. V.187, No. 5. P. 513-537. doi: 10.1667/RR14492.1. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28319463.
17. Ozasa K., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950-2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases // Radiat. Res. 2012. No. 177. P. 229–243.
18. Dauer L.T. Uncertainties in the Estimation of Radiation Risks and Probability of Disease Causation. NCRP Report No. 171 // Med. Phys. 2014. V.41, No. 4. P. 047301. https://doi.org/10.1118/1.4869175

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens. Lyon, IARC, 2012. 252 p.
2. Ilyin, L.A., Kiselev M.F., Panfilov A.P., et.al. Medical Dosimetric Registry of Russian Atomic Industry Employees: Current Status and Perspectives. Int. J. Low Radiation. 2006;2;3-4:207–218.
3. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., et al. Risk of Cancer from Occupational Exposure to Ionising Radiation: Retrospective Cohort Study of Workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). BMJ. 2015;351:53-59.
4. 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. Br. J. Cancer. 2018;119:631-637.
5. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009). SanPiN 2.6.1.2523-09. Moscow Publ., 2009. 100 p. (In Russian).
6. Panfilov A.P. Evolution of the System Supporting Radiation Safety in Nuclear Industry of Russia and Its Current Status. Radiation and Risk. 2016;25;1:47-64. (In Russian).
7. Koshurnikova, N.A., et al., Characteristics of the Cohort of Workers at the Mayak Nuclear Complex. Radiat. Res. 1999;152;4:352-363.
8. Sokolnikov, M., et al., Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948-2008. Plos. One. 2015;10;2:E0117784.
9. Vasilenko, E.K., et al. Mayak Worker Dosimetry Study: an Overview. Health Phys. 2007;93;3:190-206.
10. Labutina E.V., Kuznetsova I.S. Radiation Risk of the Incidence of Malignant Neoplasms in Organs of Main Deposition for Plutonium with Regard to Histological Tumor Types in the Mayak Nuclear Workers. Radioactive Sources and Radiation Exposure Effects on the Mayak PA Workers and Population Living in the Area of Nuclear Facility Influence. Part IV, Ed. Kiselyov M.F., Romanov S.A. Chelyabinsk Publ., 2012. P. 93-112. (In Russian).
11. Preston D.L., Lubin J., Pierce D.A., McConney M.E., Shilnikova N.S. Epicure User Guide. Ottawa, Risk Sciences International, 2015. V.2.01.
12. Hunter N., Kuznetsova I.S., Labutina E.V., Harrison J.D. Solid Cancer Incidence Other than Lung, Liver and Bone in Mayak Workers: 1948–2004. Br. J. Cancer. 2013;109:1989–1996.
13. Sokolnikov, M., et al., Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers Other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948-2008. PLoS One. 2015;10;2:e0117784.
14. 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. Br. J. Cancer. 2018;119:631–637. https://doi.org/10.1038/s41416-018-0184-9.
15. Richardson David B., Cardis E., Daniels Robert D., Gillies Michael, O'Hagan Jacqueline A., Hamra Ghassan B., et al. Risk of Cancer from Occupational Exposure to Ionising Radiation: Retrospective Cohort Study of Workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). BMJ. 2015;351:h5359. doi: https://doi.org/10.1136 /bmj.h5359.
16. Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009. Radiat. Res. 2017;187;5:513-537. doi: 10.1667/RR14492.1. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28319463.
17. Ozasa K., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950-2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases. Radiat. Res. 2012;177:229–243.
18. Dauer L.T. Uncertainties in the Estimation of Radiation Risks and Probability of Disease Causation. NCRP Report No. 171. Med. Phys. 2014;41;4:047301. https://doi.org/10.1118/1.4869175

В.И. Тельнов, И.В. Лёгких, П.В. Окатенко

АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ОТ ИНКОРПОРАЦИИ ПЛУТОНИЯ-239 У РАБОТНИКОВ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ И НЕОПУХОЛЕВЫХ ПРИЧИНАХ СМЕРТИ

Южно-Уральский институт биофизики, Озерск; Челябинская обл.

Контактное лицо: Виталий Иванович Тельнов, e-mail: tvi@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Количественная оценка влияния внутреннего облучения на продолжительность жизни (ПЖ) у работников ПО «Маяк» на основе анализа зависимости ряда показателей ПЖ от уровня инкорпорации плутония-239 при опухолевых и неопухолевых причинах смерти.

Материал и методы: Обследована когорта умерших работников ПО «Маяк» 1948-1958 годов найма с известным содержанием плутония-239 в организме численностью 2343 человека, в том числе 1739 мужчин и 604 женщины. С помощью регрессионного анализа у работников разного пола оценивали зависимость общей ПЖ и ПЖ после начала работы (ПЖпнр), а также долю лиц, не доживших до нормативного возраста в целом и после начала работы, от инкорпорации плутония-239 при опухолевой и неопухолевой патологии. Статистические показатели определяли с использованием программы Statistica.

Результаты: Показано, что с увеличением содержания плутония-239 в организме у мужчин и женщин наблюдается достоверное сокращение ПЖ и ПЖпнр, а также повышение доли лиц, не доживших до нормативного возраста ПЖ и ПЖпнр. На основе регрессионного анализа получены достоверные уравнения регрессии зависимости изученных показателей ПЖ от уровня инкорпорации радионуклида. Наблюдаемые сдвиги ПЖ и ПЖпнр были больше у мужчин, чем у женщин. В целом изменения исследованных характеристик ПЖпнр были более выраженными по сравнению с характеристиками общей ПЖ.

Заключение: Установлена достоверная зависимость сокращения ПЖ и ПЖпнр, повышения доли лиц, не доживших до нормативных ПЖ и ПЖпнр у работников ПО Маяк разного пола от инкорпорации плутония-239 при опухолевых и неопухолевых причинах смерти. Связь сокращения ПЖпнр с инкорпорацией плутония-239 была больше, чем с общей ПЖ, что, очевидно, объясняется непосредственным контактом работников с радионуклидом с начала их профессиональной деятельности. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования не только показателей общей ПЖ, но и показателей ПЖ после начала работы при оценке ПЖ у работников, контактирующих с вредными факторами производства.

Ключевые слова: *работники ПО «Маяк», плутоний-239, опухолевые и неопухолевые причины смерти, показатели продолжительности жизни, регрессионный анализ*

Для цитирования: Тельнов В.И., Лёгких И.В., Окатенко П.В. Анализ зависимости показателей продолжительности жизни от инкорпорации плутония-239 у работников атомной промышленности при опухолевых и неопухолевых причинах смерти // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 6. С.57–62.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-57-62

Введение

Хорошо известно неблагоприятное влияние радиационного воздействия на здоровье облученных людей, которое проявляется на различных уровнях биологической организации организма [1]. Продолжительность жизни (ПЖ) – одна из важнейших характеристик уровня и качества жизни, являясь интегральным показателем здоровья населения, отражает влияние на человека множества самых разнообразных факторов, в том числе профессиональных. В экспериментальных исследованиях на различных видах животных установлено, что сокращение ПЖ является универсальным эффектом внешнего и внутреннего облучения [2–5]. Имеющиеся в литературе сведения о ПЖ у облученных людей весьма немногочисленны и противоречивы. Последнее связано, во-первых, с ограниченным числом облученных контингентов с достаточной статистической мощностью исследования, и, во-вторых, с неодинаковыми видами и дозами (или их отсутствием) облучения, неадекватным контролем и мерами радиационной защиты [6, 7].

Так, при изучении смертности и продолжительности жизни у американских рентгенологов и технического персонала, работавших в 1-й половине прошлого века, установлен повышенный риск смертности от злокачественных новообразований и сердечно-сосудистой патологии [8, 9]. При этом сокращение ПЖ у этой категории работников в среднем составляло 5,2 года [10]. В то же время в более ранних исследованиях смертности британских радиологов не было обнаружено ее сокращения, что объяснялось более ранним (на 20 лет) внедрением разработанных стандартов радиационной защиты в Англии по сравнению с США [цит. по 2].

Однако в последние годы появились данные о тенденции к увеличению риска смертности от рака у британских радиологов, сроки наблюдения за которыми превысили 40 лет после регистрации в 1921–1954 годах. [11]. При этом не было получено никаких доказательств влияния облучения на риск неонкологических заболеваний. В отличие от американских и британских радиологов, в когорте китайских рентгенологов, работавших с 1950 по 1985 гг., отмечено повышение риска злокачественных новообразований на 21% [12]. Изучение ПЖ в данном исследовании не проводилось.

Наиболее убедительные количественные данные о сокращении ПЖ при радиационном воздействии были получены в когорте LSS японцев, подвергшихся атомной бомбардировке [7]. В этом исследовании было установлено сокращение ПЖ на 2,6 года у пострадавших, получивших дозы облучения более 1 Гр. Сокращение ПЖ при дозах облучения меньше 1 Гр не превышали 2 мес. В последние годы появились сообщения о повышении риска неопухолевой патологии у разных облученных контингентов [13–15], что вызывает интерес к оценке ПЖ при неопухолевых причинах смерти.

Следует подчеркнуть, что рассмотренные выше исследования были посвящены анализу влияния внешнего облучения на ПЖ облученных людей. Что касается сокращения ПЖ у людей, подвергшихся внутреннему облучению, то наиболее убедительные данные были получены у рисовальщиц циферблатов, больных тубер-

кулезом костей или анкилозирующим спондилитом, которые подверглись воздействию радия, в том числе в результате лечения [16–18]. В когорте населения реки Течи, подвергшегося воздействию стронция-90 и цезия-137 в результате сбросов радиоактивных отходов ПО «Маяк», не было получено убедительных данных о сокращении ПЖ [19, 20].

Изучение влияния инкорпорации плутония-239 на ПЖ у людей началось в последние годы. При анализе равных по численности групп работников ПО «Маяк» с разным содержанием плутония-239 было показано сокращение их ПЖ с увеличением уровня инкорпорации плутония-239. При этом с повышением содержания плутония-239 в организме наблюдалось снижение среднего возраста смерти, то есть сокращение ПЖ как у мужчин, так и у женщин. Исходя из существенной связи возраста найма на работу с возрастом смерти, в этом исследовании была также определена ПЖ после начала работы, как разница между общей ПЖ и возрастом найма на работу (далее ПЖпнр), которая также снижалась с увеличением содержания плутония-239 в организме [21, 22]. Такой подход имеет принципиальное значение, так как именно с возраста найма на работу и начинается изучение когорты работников, за пределами которой остаются демографические события предшествующего периода в исходной популяции.

Целью настоящего исследования явилась количественная оценка зависимости ряда статичных и потенциальных показателей ПЖ от инкорпорации плутония-239 у работников ПО «Маяк» при опухолевых и неопухолевых причинах смерти.

Материал и методы

Медико-дозиметрическая характеристика обследованной когорты, входящей в состав Регистра персонала ПО «Маяк» и прослеженной до 2009 года, представлена ранее [21, 22].

Как известно, половые различия в продолжительности жизни установлены для большинства биологических видов [23]. У человека гендерные различия определяются комплексом биологичнских и социально-экономических факторов, а также их взаимодействием. У населения стран ЕС эти различия в последнее время составляют 5–6 лет [24], а в России, в том числе в Озерске – одни из самых больших в мире: 11–12 лет [25, 26]. В данном когортном исследовании различия в средней ПЖ у женщин (72,3 года) и у мужчин (67,1 года) составили 5,2 года, то есть практически 5 лет. В связи с этим для оценки доли лиц, не доживших до нормативного возраста, были приняты гендерные значения ПЖ, равные 65 годам у мужчин и 70 годам у женщин [27]. Для норматива ПЖпнр были приняты значения 40 и 45 лет соответственно у мужчин и женщин, представляющие собой разницу между нормативной ПЖ и возрастом найма на работу, в среднем составлявшем 25 лет (табл.1). Статистические показатели определяли с использованием программы Statistica.

Результаты и обсуждение

При анализе характера распределения показателей продолжительности жизни и содержания плутония-239 в организме у работников было установлено, что распределение ПЖ и ПЖпнр было практически нормальным (близкие значения средней арифметической и медианы, центральное положение медианы между 25-м и 75-м процентилями и низкий коэффициент асимметрии), а распределение содержания плутония-239 – скошенным вправо (существенные различия средней арифметической и медианы, более далекое положение медианы от 75-го процентиля и высокий коэффициент асимметрии), как у мужчин, так и у женщин (табл. 2). Учитывая некоторые различия в характере распределения показателей ПЖ и содержания плутония-239 в организме работников, представленных в табл. 2, для оценки их связи были рассчитаны параметрические (коэффициент корреляции Пирсона) и непараметрические (ранговый коэффициент корреляции Спирмена) параметры. Из табл. 3 видно, что параметрические и непараметрические коэффициенты корреляции, свидетельствующие о достоверной отрицательной связи показателей ПЖ с инкорпорацией плутония-239, были практически одинаковыми у мужчин и имели небольшие различия у женщин. Исходя из этого, для количественной оценки зависимости показателей ПЖ от содержания плутония-239 был использован линейный регрессионный анализ. При этом, помимо ПЖ и ПЖпнр были рассчитаны и такие показатели, как доля лиц, не доживших до 65 лет у мужчин и до 70 лет у женщин, для общей ПЖ, и доля лиц, не проживших после начала работы 40 лет (мужчины) и 45 лет (женщины).

Таблица 1

Показатели продолжительности жизни
Life expectancy indicators

Статичные показатели	
1. Общая продолжительность жизни	ПЖ, лет
2. Продолжительность жизни после начала работы	ПЖпнр, лет
Потенциальные показатели	
3. Доля мужчин, не доживших до 65 лет общей продолжительности жизни	$ПЖ_{<65}$, %
4. Доля мужчин, не проживших 40 лет после начала работы	$ПЖпнр_{<40}$, %
5. Доля женщин, не доживших до 70 лет общей продолжительности жизни	$ПЖ_{<70}$, %
6. Доля женщин, не проживших 45 лет после начала работы	$ПЖпнр_{<45}$, %

Таблица 2

Параметры распределения показателей продолжительности жизни и содержания плутония-239 у работников
Parameters of the distribution of indicators of life expectancy and plutonium-239 content in workers

Показатели	Средняя арифметическая	Медиана	Процентили		Коэффициент асимметрии
			25-й	75-й	
Мужчины					
ПЖ, лет	67,2	68,0	61,0	74,0	-0,35
ПЖпнр, лет	42,6	44,0	36,0	50,0	-0,54
Плутоний-239, кБк	2,344	0,781	0,285	2,083	4,23
Женщины					
ПЖ, лет	73,1	75,0	68,0	79,0	-0,72
ПЖпнр, лет	48,3	50,0	44,0	54,0	-1,10
Плутоний-239, кБк	2,064	0,624	0,169	1,394	4,69

Таблица 3

Оценка связи показателей продолжительности жизни и содержания плутония-239 у работников (корреляционный анализ *)
Assessment of the relationship between life expectancy and plutonium-239 content in workers (correlation analysis *)

Показатели	Коэффициент корреляции, *r*			Ранговый коэффициент корреляции, *R*		
	ПЖ, лет	ПЖпнр, лет	Pu-239, кБк	ПЖ, лет	ПЖпнр, лет	Pu-239, кБк
Мужчины						
ПЖ, лет	1,0	–	–	1,0	–	–
ПЖпнр, лет	0,81	1,0	–	0,79	1,0	–
Pu-239, кБк	-0,15	-0,20	1,0	-0,14	-0,20	1,0
Женщины						
ПЖ, лет	1,0	–	–	1,0	–	–
ПЖпнр, лет	0,80	1,0	–	0,74	1,0	–
Pu-239, кБк	-0,13	-0,17	1,0	-0,11	-0,13	1,0

Примечание: * – Представлены достоверные коэффициенты корреляции ($p < 0,05$)

Таблица 4

Оценка зависимости показателей продолжительности жизни от содержания плутония-239 у работников при опухолевых и неопухолевых причинах смерти
Assessment of the dependence of life expectancy indicators on the content of plutonium-239 in workers with tumor and non-tumor causes of death

Группы	Уравнение регрессии	F	p
Опухолевые причины смерти			
Мужчины (n=574)	ПЖ, лет = (66,62±0,459)–(0,28±0,068)×Pu-239, кБк	16,5	<0,00006
	ПЖпнр, лет = (41,90±0,443)–(0,36±0,066)×Pu-239, кБк	29,3	<0,0000001
	ПЖ<65лет (%) = (36,8±2,348)+(1,53±0,347)×Pu-239, кБк	19,6	<0,00001
	ПЖпнр<40 лет (%) = (35,7±2,32)+(1,73±0,344)×Pu-239, кБк	25,3	<0,000001
Женщины (n=174)	ПЖ, лет = (69,46±0,826)–(0,13±0,050)×Pu-239, кБк	9,9	<0,01
	ПЖпнр, лет = (45,82±0,814)–(0,16±0,049×Pu-239, кБк	10,8	<0,0013
	ПЖ<70 лет (%) =(45,1±4,21)+(0,66±0,255)×Pu-239, кБк	6,4	<0,01
	ПЖпнр<45 лет (%) = (38,5±4,12)+(0,83±0,250)×Pu-239, кБк	11,1	<0,001
Неопухолевые причины смерти			
Мужчины (n=1165)	ПЖ, лет = (68,47±0,323)–(0,31±0,075)×Pu-239, кБк	17,3	<0,00003
	ПЖпнр, лет = (44,22±0,293)–(0,41±0,068)×Pu-239, кБк	35,0	<0,0000001
	ПЖ<65 лет (%) = (30,7±1,53)+(1,13±0,358)×Pu-239, кБк	9,9	<0,002
	ПЖпнр<40 лет(%) = (26,4±1,48)+(1,77±0,346)×Pu-239, кБк	26,2	<0,0000001
Женщины (n=431)	ПЖ, лет = (75,0±0,415) –(0,24±0,049)×Pu-239, кБк	25,1	<0,000001
	ПЖпнр, лет = (49,81±0,343)–(0,26±0,044)×Pu-239, кБк	36,6	<0,0000001
	ПЖ<70 лет (%) = (20,2±2,09)+(0,89±0,245)×Pu-239, кБк	13,2	<0,004
	ПЖпнр<45 лет (%) = (20,1±2,09)+(0,93±0,245)×Pu-239, кБк	14,4	<0,0002

При регрессионном анализе было получено 16 достоверных уравнений регрессии, описывающих зависимость исследованных показателей ПЖ от инкорпорации плутония-239 (табл. 4). В целом эти зависимости у мужчин были более достоверными, чем у женщин, что можно объяснить большей численностью мужской группы. В результате регрессионного анализа показано, что на 1 кБк инкорпорированного плутония-239 при опухолевых причинах смерти у мужчин общая ПЖ сокращалась на 0,32, ПЖпнр – на 0,36 года, а у женщин - на 0,13 и 0,16 года соответственно. На 1 кБк инкорпорированного плутония-239 у мужчин доля не доживших до 65 лет и доля не проживших 40 лет после начала работы повышались на 1,53 и 1,73% соответственно. У женщин доля не доживших до 70 лет и доля не проживших 45 лет после начала работы повышались на 0,66 и 0,83% соответственно. Эффект повышения доли мужчин и женщин, не проживших после начала работы 40 и 45 лет, был более выраженным, чем эффект повышения доли лиц, не доживших до 65 и 70 лет. При неопухолевых причинах смерти на 1 кБк у мужчин общая ПЖ сокращалась на 0,31, ПЖпнр – на 0,41 года, а у женщин – на 0,24 и 0,26 года соответственно. У мужчин доля не доживших до 65 лет и доля не проживших 40 лет после начала работы повышались на 1,13 и 1,77% соответственно. У женщин доля не доживших до 70 лет и доля не проживших 45 лет после начала работы повышались на 0,89 и 0,93% соответственно.

Эффект повышения доли мужчин и женщин, не проживших после начала работы 40 и 45 лет (ПЖпнр), был также более выраженным, чем эффект повышения доли лиц, не доживших до 65 и 70 лет соответственно. Последнее, очевидно, можно объяснить тем, что ПЖпнр была непосредственно связана с инкорпорацией плутония-239, тогда как общая ПЖ включала период жизни до контакта с радионуклидом. На основе уравнений регрессии, представленных в табл. 3, были получены графики зависимости исследованных показателей ПЖ от содержания плутония-239 (рис. 1,2).

Из рис. 1 следует, что у мужчин сокращение ПЖ на 1 кБк плутония было менее выраженным, чем сокращение ПЖвнр, как при опухолевых, так и при неопухолевых причинах смерти, В отличие от мужчин, у женщин при данных причинах смерти различия в сокращении ПЖ и ПЖпнр на 1 кБк были менее выраженным.

На рис. 2 видно, что при максимальных уровнях инкорпорации плутония повышение доли мужчин, не проживших 40 лет ПЖпнр, превышало 90 %, а у женщин, не проживших 45лет ПЖпнр, только 71 и 56 % соответственно. При этом и у мужчин, и у женщин повышение доли лиц, не доживших соответственно до 40 и 45 лет ПЖвнр, было больше, чем повышение доли лиц, не доживших до 65 и 70 лет ПЖ.

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ изменений показателей ПЖ и ПЖпнр у работников при опухолевых и неопухолевых причинах смерти при содержании радионуклида в организме 39 кБк относительно нулевой инкорпорации. В результате было установлено более существенное сокращение ПЖпнр и повышение доли лиц, не доживших до нормативного возраста ПЖпнр, по сравнению с соответствующими харак-

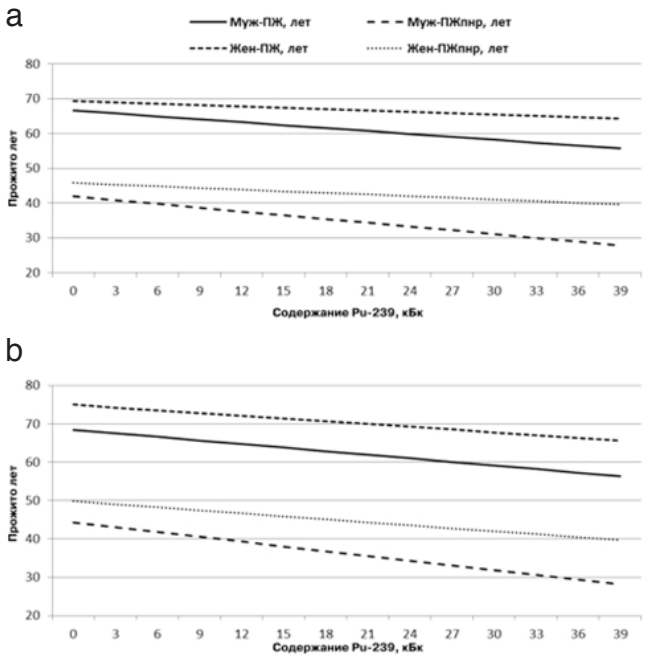


Рис. 1. Зависимость сокращения показателей продолжительности жизни от содержания плутония-239 у мужчин и женщин при опухолевых (а) и неопухолевых (b) причинах смерти
Fig. 1. Dependence of the reduction in life expectancy on the content of plutonium-239 in men and women with tumor (a) and non-tumor (b) causes of death

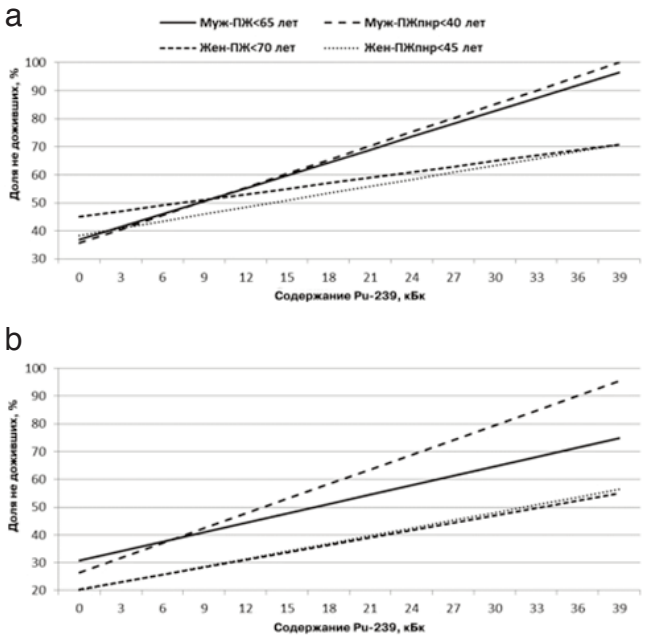


Рис. 2. Зависимость повышения доли работников, не доживших до 65 лет и не проживших 40 лет после начала работы у мужчин и соответственно до 70 и 45 лет у женщин от содержания плутония-239 при опухолевых (а) и неопухолевых (б) причинах смерти
Fig. 2. Dependence of the increase in the proportion of workers who did not live to 65 years of age and did not live 40 years after starting work in men and, respectively, to 70 and 45 years in women on the content of plutonium-239 for tumor (a) and non-tumor (b) causes of death

теристиками ПЖ. При этом наблюдаемые сдвиги были более выраженными у мужчин по сравнению с женщинами (табл. 5).

Таким образом, в проведенном исследовании наряду со статичным подходом, при котором проводилась непосредственная оценка ПЖ, фиксирующая число прожитых лет, осуществлялся и потенциальный подход, то есть оценка доли лиц, не доживших до нормативного возрастного предела в целом, а также после начала работы. В результате проведенного исследования установлена достоверная зависимость сокращения ПЖ и ПЖпнр от инкорпорации плутония-239 у работников, в частности повышение доли лиц, не доживших до 65 (мужчины) и 70 (женщины) лет и не проживших 40 (мужчины) и 45 лет (женщины) после начала работы.

При регрессионном анализе показано, что на 1 кБк инкорпорированного плутония-239 у мужчин ПЖ сокращается на 0,32 года, ПЖпнр – на 0,41 года, а у женщин – на 0,22 и 0,28 года соответственно. На 1 кБк инкорпорированного плутония-239 у мужчин доля не доживших до 65 лет и доля не проживших 40 лет после начала работы повышалась на 1,44 и 1,87 % соответственно. У женщин доля, не доживших до 70 лет и доля, не проживших 45 лет после начала работы, повышалась на 0,90 и 1,14 % соответственно. Эффект повышения доли мужчин и женщин, не проживших после начала работы 40 и 45 лет, был более выраженным, чем эффект повышения доли лиц, не доживших до 65 и 70 лет соответственно. Данный неблагоприятный эффект был выше у мужчин по сравнению с женщинами. Полученные результаты свидетельствуют о

Таблица 5

Сравнительная анализ изменений показателей продолжительности жизни при разном содержании плутония-239 (кБк) у работников при опухолевых и неопухолевых причинах смерти
Comparative analysis of changes in life expectancy at different levels of plutonium-239 (BCF) in workers with tumor and non-tumor causes of death

Группы	ПЖ, лет		Сокращение ПЖ, лет	ПЖпнр, лет		Сокращение ПЖпнр, лет
	0 кБк	39 кБк		0 кБк	39 кБк	
Опухолевые причины смерти						
Мужчины	66,6	55,7	10,9	41,5	27,9	13,6
Женщины	69,5	64,4	5,1	45,8	39,6	6,2
Неопухолевые причины смерти						
Мужчины	68,5	56,4	12,1	44,2	28,2	16,0
Женщины	75,0	65,6	9,4	49,8	39,7	10,1
Группы	Доля лиц, не доживших до нормативной ПЖ*		Повышение доли лиц	Доля лиц, не доживших до нормативной ПЖпнр*		Повышение доли лиц
	0 кБк	39 кБк		0 кБк	39 кБк	
Опухолевые причины смерти						
Мужчины	36,8 %	96,5 %	49,7 %	35,7 %	100 %	64,3 %
Женщины	45,1 %	70,9 %	25,8 %	38,5 %	70,8 %	32,3 %
Неопухолевые причины смерти						
Мужчины	30,7 %	74,8 %	44,1 %	26,4 %	95,4 %	69,0 %
Женщины	20,2 %	54,9 %	34,7 %	20,1 %	56,4 %	36,3 %

Примечание: * – Пояснения в тексте

гендерных различиях в показателях ПЖ и их изменениях у обследованной когорты работников ПО «Маяк» под влиянием инкорпорации плутония-239, что соответствует литературным представлениям [23].

Ранее было показано, что причиной сокращения ПЖ при инкорпорации плутония-239 является повышенная и преждевременная смертность как у мужчин, так и у женщин [21]. При этом повышенная смертность от опухолевых причин у мужчин и женщин наблюдалась, главным образом, при злокачественных новообразований легких и печени, являющихся основными органами депонирования плутония-239, а преждевременная смертность, то есть снижение возраста смерти, как у мужчин, так и у женщин наблюдалась при опухолевой и особенно при неопухолевой патологии основных и не основных органов депонирования. Однако в отличие от повышенной смертности, преждевременная смертность отмечалась при всех изученных причинах смерти в виде достоверного сдвига или тенденции.

Следует отметить, что в доступной литературе мы не нашли работ, в которых при анализе влияния неблагоприятных промышленных факторов на ПЖ у профессиональных контингентов использовался бы подход с оценкой ПЖ после начала работы. Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о большей эффективности такого подхода и, следовательно, о целесообразности его применения наряду с традиционным.

Выводы

1. У работников ПО «Маяк» в результате регрессионного анализа установлена достоверная линейная зависимость продолжительности жизни и продолжительности жизни после начала работы от уровня инкорпорации плутония-239. Зависимость продолжительности жизни после начала работы была выше, чем продолжительности жизни в целом.
2. Доля работников, не доживших до нормативного возраста после начала работы, была больше, чем доля работников, не доживших до общего нормативного возраста.
3. Более выраженная зависимость от инкорпорации плутония-239 показателей продолжительности жизни после начала работы по сравнению с показателями продолжительности жизни в целом объясняется тем, что именно в период после начала работы персонал данного производства подвергался неблагоприятному воздействию плутония.
4. Зависимость сокращения продолжительности жизни от инкорпорации плутония-239 у мужчин была больше, чем у женщин.
5. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования не только показатели общей продолжительности жизни, но и показатели продолжительности жизни после начала работы при оценке продолжительности жизни у работников, контактирующих с вредными факторами производства.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2021. Vol. 66. № 6. P. 57–62 Radiation epidemiology

Analysis of Relation Between Lifetime Rates and Incorporation of Plutonium-239 in Atomic Production Workers Regarding Tumor and Non-Tumor Causes of Death

V.I. Tel'nov, I.V. Legkikh, P.V. Okatenko

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia.

Contact person: Vitaly Ivanovich Telnov, e-mail: tvi@subi.su

ABSTRACT

Purpose: The objective of the study was in quantitative assessment of the effect of internal exposure to lifetime in Mayak PA workers based on analyzing dependence of certain lifetime rates on incorporation of plutonium-239 regarding tumor and non-tumor causes of death.

Material and methods: The cohort of deceased Mayak PA workers employed in1948–1958 with known Pu-239 body burden comprising 2343 individuals, of them 1739 males and 604 females, was investigated. Using regression analysis we have assessed dependence of general lifetime and lifetime after start of work as well as of proportion of individuals who did not survive until standard age in general and after start of work from incorporated Pu-239 separately for workers of different age regarding tumor and non-tumor causes of death. Statistical values were defined using Statistica software.

Results: It was stated that in case of increase of plutonium-239 body burden in males and females reliably increased shortening of lifetime and lifetime after start of work was observed as well as increased proportion of individuals who did not survive until standard lifetime rate and until standard lifetime after start of work. Reliable regression equations for dependence of the studied lifetime values from radionuclide incorporation rate were obtained based on regression analysis. Generally, changes in the studied characteristics of lifetime after start of work were more evident than in general lifetime characteristics.

Conclusion: Reliable dependence of shortening of lifetime and lifetime after start of work, of increased proportion of individuals who did not survive until standard lifetime and lifetime after start of work among Mayak PA workers of different gender from incorporation of plutonium-239 regarding tumor and non-tumor causes of death was stated. Dependence of lifetime after start of work on incorporated plutonium-239 was higher than of general lifetime that could be probably due to direct contact of workers with radionuclide after start of work. The results obtained indicate feasibility of using not only general lifetime but also lifetime after start of work in assessment of lifetime among workers who are in contact with production hazardous factors.

Key words: *Mayak PA workers, plutonium-239, tumor and non-tumor causes of death, lifetime rates, regression analysis*

For citation: Tel'nov VI, Legkikh IV, Okatenko PV. Analysis of Relation Between Lifetime Rates and Incorporation of Plutonium-239 in Atomic Production Workers Regarding Tumor and Non-Tumor Causes of Death. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6): 57–62.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-57-62

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена одним автором.
Поступила: 17.07.2021. Принята к публикации: 05.09.2021.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. The article was prepared by one author.
Article received: 17.07.2021. Accepted for publication: 05.09.2021

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. ICRP Publication 103: Recommendations of the ICRP / Ed. J. Valentin // Annals of the ICRP. Elsevier, 2007. 332 p.
2. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных.: Учеб. Пособие. М.: Высшая школа, 2004. 549 с.
3. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 464 с.
4. Булдаков Л.А., Любчанский Э.Р., Москалев Ю.И., Нифатов А.П. Проблемы токсикологии плутония. М.: Атомиздат, 1969. 368 с.
5. Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С., Парфенова И.М., Тищенко Г.С. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. Изд. 2-е / Под ред. Калистратовой В.С. М.: ФГБУ ГНЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. 556 с.
6. Yoshinaga Sh., Mabuchi K., Sigurdson A.J., Doody M.M., Ron E. Cancer Risks Among Radiologists and Radiologic Technologists: Review of Epidemiologic Studies // Radiology. 2004. V.233, No. 2. P. 313–321.
7. Cologne J.B., Preston D.L. Longevity of Atomic-Bomb Survivors // Lancet. 2000. V.356. P. 303–311.
8. Mohan A.K., Hauptmann M., Freedman D.M., Ron E., Matanoski G.M., Lubin J.H., et al. Cancer and Other Causes of Mortality among Radiologic Technologists in the United States // Int. J. Cancer. 2003. V.103, No. 2. P. 259–267.
9. Hauptmann M., Mohan A.K., Doody M.M., Linet M.S., Mabuchi K. Mortality from Diseases of the Circulatory System in Radiologic Technologists in the United States // Am. J. Epidemiol. 2003. V.157, No. 3. P. 239–248.
10. Warren S. Longevity and Causes of Death from Irradiation in Physicians // J. Am. Med. Assoc. 1956. V.162, No. 5. P. 464–468.
11. Berrington A., Darby S.C., Weiss H.A., Doll R. 100 years of Observation on British Radiologists: Mortality from Cancer and Other Causes 1897-1997 // Br. J. Radiol. 2001. V.74, No. 882. P. 507–519.
12. Wang J.X., Inskip P.D., Boice J.D.Jr., Li B.X., Zhang J.Y., Fraumeni J.F.Jr. Cancer Incidence among Medical Diagnostic X-ray Workers in China, 1950 to 1985 // Int. J. Cancer. 1990. V.45, No. 5. P. 889–895.
13. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N., et al. Radiation Exposure and Circulatory Disease Risk: Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivor Data, 1950-2003 // BMJ. 2010. V.340. P. b5349. doi: 10.1136/bmj.b5349.
14. Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I., et al. Review and Meta-Analysis of Epidemiological Associations Between Low/Moderate Doses of Ionizing Radiation and Circulatory Disease Risks, and Their Possible Mechanisms // Radiat Environ. Biophys. 2010. V.49, No. 2. P.139–153. doi: 10.1007/s00411-009-0250-z.
15. Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P., et al. Mortality from Diseases other than Cancer Following Low Doses of Ionizing Radiation: Results from the 15-Country Study of Nuclear Industry Workers // International Journal of Epidemiology. 2007. V.36. P. 1126–1135. doi:10.1093/ije/dym138.
16. Polednak A.P., Stehney A.F., Rowland R.E. Mortality among Women First Employed Before 1930 in the U.S. Radium Dial-Painting Industry. A Group Ascertained from Employment Lists // Am. J. Epidemiol. 1978. V.107, No. 3. P. 179–195.
17. Spiess H. Life-Span Study on Late Effects of 224Ra in Children and Adults // Health Phys. 2010. V.99, No. 3. P. 286–291. doi: 10.1097/HP.0b013e3181cb857f.
18. Smith P.G., Doll R. Mortality among Patients with Ankylosing Spondylitis after a Single Treatment Course with X Rays // BMJ. 1982. V.284, No. 6314. P. 449–460.
19. Сауров М.М., Гнеушева Г.И., Косенко М.М. Демографические исследования в радиационной гигиене / Под. ред. члена-корр. АМН Л.А. Булдакова. М., 1987. 226 с.
20. Яковлева В.П., Косенко М.М. Продолжительность жизни населения, подвергшегося хроническому радиационному воздействию // Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева. Издание второе, исправленное и дополненное. М.: Издательство ГУП Вторая типография ФУ «Медбиоэкстрем», 2001. С. 298–304.
21. Тельнов В.И. Плутоний и сокращение продолжительности жизни у профессиональных работников // Гигиена и санитария. 2015. Т.94, № 3. С. 56–60.
22. Тельнов В.И., Третьяков Ф.Д., Окатенко П.В. Инкорпорация плутония-239 и сокращение продолжительности жизни у работников ПО «Маяк» при опухолевых и неопухолевых причинах смерти // Мед. Радиол. и радиац. безопасность. 2017. Т.62, № 2. С. 28–34.
23. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. 2-е изд. М.: Наука, 1991. 280 с.
24. Human Mortality Database. Электронный ресурс: http://www.mortality.org
25. Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб. / Росстат. М., 2017. 263 с.
26. Тельнов В.И., Третьяков Ф.Д. Медико-демографические аспекты здоровья населения моногорода атомной промышленности Озерска // Здоровье населения промышленных моногородов: программа и материалы междисциплинарной конференции с международным участием. 24-25 апреля 2014 г. Челябинск, 2014. С. 104–120.
27. Практическая демография / Под ред. Рыбаковского Л.Л. М.: ЦСП, 2005. 280 с.

REFERENCES

1. Ed. Valentin J. ICRP Publication 103: Recommendations of the ICRP. Annals of the ICRP. Elsevier, 2007. 332 p.
2. Yarmonenko SP, Vaynson AA. Human and Animal Radiobiology.: Study Guide. Moscow, Vys'shaya Shcola Publ., 2004. 549 p. (In Russian).
3. Moskalev YI. Late Effects of Ionizing Radiation Exposure. Moscow, Meditsina Publ., 1991. 464 p. (In Russian).
4. Buldakov LA, Lyubchanskiy ER, Moskalev YI, Nifatov AP. Aspects of Plutonium Toxicology. Moscow, Atomizdat Publ., 1969. 368 p. (In Russian).
5. Kalistratova VS, Belyaev IK, Zhorova ES, Parfenova IM, Tishchenko GS. Radiobiology of Incorporated Radionuclides. 2nd Edition. Ed. Kalistratova V.S. Moscow, A.I. Burnazyan FMBC Publ., 2016. 556 p. (In Russian).
6. Yoshinaga Sh., Mabuchi K, Sigurdson AJ, Doody MM, Ron E. Cancer Risks Among Radiologists and Radiologic Technologists: Review of Epidemiologic Studies Radiology. 2004;233;2:313–321.
7. Cologne JB, Preston DL. Longevity of Atomic-Bomb Survivors. Lancet. 2000;356:303–311.
8. Mohan AK, Hauptmann M, Freedman DM, Ron E, Matanoski GM, Lubin JH et al. Cancer and Other Causes of Mortality among Radiologic Technologists in the United States. Int. J. Cancer. 2003;103;2:259–267.
9. Hauptmann M, Mohan AK, Doody MM, Linet MS, Mabuchi K. Mortality from Diseases of the Circulatory System in Radiologic Technologists in the United States. Am. J. Epidemiol. 2003;157;3:239–248.
10. Warren S. Longevity and Causes of Death from Irradiation in Physicians. J. Am. Med. Assoc. 1956;162;5:464–468.
11. Berrington A, Darby SC, Weiss HA, Doll R. 100 years of Observation on British Radiologists: Mortality from Cancer and Other Causes 1897-1997. Br. J. Radiol. 2001;74;882:507–519.
12. Wang JX, Inskip PD, Boice JDJr, Li BX, Zhang JY, Fraumeni JFJr. Cancer Incidence among Medical Diagnostic X-ray Workers in China, 1950 to 1985. Int. J. Cancer. 1990;45;5:889–895.
13. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N., et al. Radiation Exposure and Circulatory Disease Risk: Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivor Data, 1950-2003. BMJ. 2010;340:b5349. doi: 10.1136/bmj.b5349.
14. Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I., et al. Review and Meta-Analysis of Epidemiological Associations Between Low/Moderate Doses of Ionizing Radiation and Circulatory Disease Risks, and Their Possible Mechanisms. Radiat Environ. Biophys. 2010;49;2:139–153. doi: 10.1007/s00411-009-0250-z.
15. Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, et al. Mortality from Diseases other than Cancer Following Low Doses of Ionizing Radiation: Results from the 15-Country Study of Nuclear Industry Workers. International Journal of Epidemiology. 2007;36:1126–1135. doi:10.1093/ije/dym138.
16. Polednak AP, Stehney AF, Rowland RE. Mortality among Women First Employed Before 1930 in the U.S. Radium Dial-Painting Industry. A Group Ascertained from Employment Lists. Am. J. Epidemiol. 1978;107;3:179–195.
17. Spiess H. Life-Span Study on Late Effects of 224Ra in Children and Adults. Health Phys. 2010;99;3:286–291. doi: 10.1097/HP.0b013e3181cb857f.
18. Smith PG, Doll R. Mortality among Patients with Ankylosing Spondylitis after a Single Treatment Course with X Rays. BMJ. 1982;284;6314:449–460.
19. Saurov MM, Gneusheva GI, Kosenko MM. Demographic Studies in Radiation Hygiene. Ed. Buldakov L.A. Moscow Publ., 1987. 226 p. (In Russian).
20. Yakovleva VP, Kosenko MM. Lifetime in Population Subject to Chronic Radiation Exposure. Medical-Biological and Ecological Consequences of Radioactive Contamination of Techa River. Ed. Akleev A.V., Kiselev M.F. 2nd Edition, Revised and Updated. Moscow Publ., 2001. P. 298–304. (In Russian).
21. Tel'nov VI. Plutonium and Lifetime Shortening in Professional Workers. Hygiene and Sanitary. 2015;94;3:56–60. (In Russian).
22. Tel'nov VI, Tret'yakov FD, Okatenko PV. Plutonium-239 Incorporation and Lifetime Shortening in Mayak PA Workers Regarding Tumor and Non-Tumor Causes of Death. Medical Radiology and Radiation Safety. 2017;62;2:28–34. (In Russian).
23. Gavrilov LA, Gavrilova NS. Lifetime Biology. 2nd edition. Moscow, Nauka Publ., 1991. 280 p. (In Russian).
24. Human Mortality Database. Electronic Source: http://www.mortality.org.
25. Russian Demographic Annuary. 2017: Statistical Digest. Rosstat. Moscow Publ., 2017. 263 p. (In Russian).
26. Tel'nov VI, Tret'yakov FD. Medical and Demographic Aspects of Public Health in Population of the Atomic Production Monocity Ozersk. Public Health in Industrial Monocities: Program and Material of the Inter-Disciplinary Conference with International Participation. April 24-25, 2014. Chelyabinsk Publ., 2014. P. 104-120. (In Russian).
27. Ed. Rybakovskiy LL. Practical Demography Moscow TsSP Publ., 2005. 280 p. (In Russian).

М.С. Воронцова, Т.А. Кармакова, А.А., Панкратов, А.Д. Каприн

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ТАРГЕТНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ

Московский научно-исследовательский онкологический институт (МНИОИ) имени П.А.Герцена, Москва

Контактное лицо: Татьяна Анатольевна Кармакова, e-mail: kalmar123@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
1. Особенности адресной доставки терапевтических радионуклидов
2. Дизайн препаратов для таргетной радионуклидной терапии (ТРНТ)
   2.1 Радионуклиды
   2.2 Синтез радиоконъюгатов
   2.3 Векторные носители
3. Субклеточное нацеливание радионуклидов
4. Дозиметрия при ТРНТ
Заключение

Ключевые слова: *солидные злокачественные опухоли, таргетная радионуклидная терапия*

Для цитирования: Воронцова М.С., Кармакова Т.А., Панкратов А.А., Каприн А.Д. Современные тенденции развития таргетной радионуклидной терапии //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021.Т.66. №6. С. 63–70

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-63-70

Введение

Радионуклидная терапия (РНТ) представляет собой особый вид радиационного воздействия, при котором облучение производится путем введения радиофармацевтического препарата (РФП) непосредственно в организм пациента. Преимуществом РНТ, по сравнению с дистанционным или контактным облучением, является возможность системного ее применения, что позволяет проводить лечение при диссеминированном опухолевом процессе, а также воздействовать не только на определяемые, но и на скрытые очаги опухолевого поражения [1]. Стремление избежать избыточного облучения нормальных тканей, минимизировать уровень облучения всего тела больного и максимально использовать терапевтический потенциал радионуклидов делает предпочтительным использование РФП, способных накапливаться и удерживаться в очаге опухолевого поражения. Специфика решения этой задачи привела к появлению активно развивающегося направления в рамках ядерной медицины – таргетной РНТ (ТРНТ) [1, 2].

Некоторые радионуклиды обладают физиологическим сродством к определенным тканям организма. Так, йод в норме активно поглощается фолликулярными клетками щитовидной железы, в которых происходит синтез йод-содержащих гормонов, и это свойство лежит в основе использования радиоактивных изотопов йода (йод-131, йод-125, йод-123) для визуализации узловых образований и адьювантного лечения при дифференцированном раке щитовидной железы [1]. Радиоактивные химические аналоги кальция (стронций-89, радий-223) при введении в организм в виде хлоридов накапливаются в очагах с патологически усиленным минеральным метаболизмом, что сделало возможным успешное применение таких РФП с паллиативной целью у больных с метастазами в кости [1, 3]. Однако подавляющее большинство опухолей не обладают способностью избирательно захватывать те или иные химические элементы, и для концентрирования радионуклидов в клетках таких новообразований необходимы вспомогательные средства нацеленной доставки.

В настоящем обзоре рассмотрены основная проблематика и актуальные направления развития современных исследований в области противоопухолевой ТРНТ.

1. Особенности адресной доставки терапевтических радионуклидов

В самом общем виде радиоконъюгат для ТРНТ состоит из радионуклида – источника радиоактивного излучения, и вектора-фармакофора, который определяет взаимодействие РФП со специфической биологической мишенью.

Характеристики радионуклида должны обеспечить, с одной стороны, избирательное и необратимое повреждение ткани-мишени, с другой стороны – минимальное системное воздействие, минимальное поражение органов выведения и прилежащих к опухоли нормальных тканей. Вектор в составе таргетированной конструкции должен быть способным достичь мишени при введении в организм больного, с достаточной специфичностью провзаимодействовать с этой мишенью и удержаться в очаге поражения на время, необходимое для реализации радиотоксического действия РФП. Соединение вектора и радионуклида в единую конструкцию не должно нарушить биологические свойства вектора и стабильность радиоконъюгата как *in vitro,* так в условиях биологического окружения. Совокупность свойств радионуклида, вектора, а также способа их соединения будет определять радиобиологические и физико-химические свойства РФП, оптимальную лекарственную форму и способ введения препарата, его фармакокинетику и биораспределение в организме, эффективные дозировки и режимы применения, а также потенциальные побочные эффекты.

Способы направленного лекарственного воздействия традиционно подразделяют на две стратегии: активную и пассивную доставку [4]. Стратегия активной доставки предполагает использование векторов-носителей, способных специфически взаимодействовать с молекулярными мишенями на поверхности опухолевых клеток. Такими векторами могут служить антитела, естественные и синтетические лиганды рецепторов, субстраты ферментов, прометаболиты и пр., для которых существует соответствующий функциональный партнер-мишень на поверхности опухолевых клеток. Специфические свойства вектора, в идеале, могут обеспечить не только взаимодействие с определенными клетками, но и последующий внутриклеточный транспорт радионуклида к определенным компартментам и структурам. Пассивная

доставка подразумевает накопление носителя в очаге солидного опухолевого поражения за счет аномальной микрососудистой сети опухоли, что создает условия для усиленного поступления препарата из кровотока в интерстициальное пространство и замедленного его выхода из ткани (Enhanced Permeability and Retention effect, EPR-эффект) [5]. По механизму пассивного транспорта в опухоли удерживаются, например, введенные в кровоток наноразмерные частицы.

Выделение категорий пассивной и активной таргетной доставки можно считать достаточно условным. При введении в организм любого таргетированного препарата как такового «нацеливания» вектора на очаг поражения не происходит. Активное взаимодействие вектора и мишени способствует лишь удержанию носителя и связанного с ним лекарственного агента в опухолевой ткани. При этом для осуществления этого взаимодействия необходимо, чтобы вектор и мишень оказались в непосредственной пространственной близости, на расстоянии не более 0,5 нм, а условия для такого контакта создаются, в том числе, благодаря EPR-эффекту [5].

Разработка методов ТРНТ, особенно тех, которые предполагается использовать для лечения солидных новообразований, закономерно сталкивается с известными проблемами реализации концепции направленного транспорта. Так, для клеток подавляющего большинства злокачественных новообразований на сегодняшний день не выявлены молекулярные мишени, с достаточно высокой специфичностью отличающие их от нормальных клеток [6]. При системном введении препарата существует вероятность взаимодействия векторного носителя с белками, липопротеинами и клетками крови, необходимость преодоления на пути к опухоли тканевых барьеров (эндотелий, базальные мембраны, межклеточное вещество и клетки стромы). Выбор потенциально удачной пары вектор-мишень не исключает необходимости учитывать сложность структурной организации опухолевой ткани, ее гетерогенность по наличию мишени на клетках, количество молекул-мишеней на опухолевых клетках, силу и специфичность взаимодействия вектора с мишенью в условиях биологического микроокружения, способность комплекса вектор – мишень к интернализации, а также естественный метаболизм векторной конструкции [7, 8].

Современные подходы к разработке радиоконъюгатов для ТРНТ направлены на преодоление этих ограничений и включают в себя исследование потенциальных мишеней и соответствующих векторов специфической доставки, оптимизацию структурного дизайна носителей, изучение преимуществ использования новых источников корпускулярного ионизирующего излучения.

2. Дизайн препаратов для ТРНТ

2.1. *Радионуклиды*

Развитие ядерных технологий сделало сегодня доступным достаточно широкий спектр потенциальных терапевтических радионуклидов, обладающих различными физическими и радиобиологическими свойствами. Радионуклидные источники высокоэнергетических отрицательно заряженных β-частиц (^{131}I, ^{90}Y, ^{177}Lu, $^{89/90}$Sr, ^{153}Sm, $^{186/188}$Re, ^{67}Cu и др.) считаются наиболее предпочтительными для существующих вариантов ТРНТ и используются в подавляющем большинстве существующих РФП [1]. Длина пробега β^--частиц в биологических тканях (0,2 – 2 мм) и относительно высокая энергия излучения (0,05 – 2,5 МэВ) может обеспечивать поражение множества близко расположенных клеток (эффект «перекрестного огня»). Это снижает необходимость нацеливания радионуклида на каждую отдельно взятую клетку-мишень, что важно при необходимости воздействовать на солидное новообразование [8, 9]. Однако разброс пробегов β-частиц, низкая величина линейной передачи энергии (ЛПЭ) на большей части этого пути (0,2 кэВ/мкм) приводят к необходимости использовать β-эмиттеры относительно высоких активностей. Кроме того, зависимость биологической эффективности радиационного поражения от наличия кислорода снижает эффективность поражения в гипоксических участках солидной опухоли.

В последние годы все большее внимание привлекает к себе возможность использования для ТРНТ радионуклидов – источников α-частиц (^{213}Bi, ^{211}At, ^{225}Ac, ^{223}Ra, ^{212}Pb). Считается, что преимущественным показанием к применению таргетированых α-эмиттеров может быть нацеливание радиационного воздействия на микрометастазы и отдельные злокачественные клетки [10]. Высокоэнергетические α-частицы (энергия изучения 2 – 10 МэВ, ЛПЭ – от 80 до 300 кэВ/мкм), производят плотно ионизирующие треки с высоким поражающим эффектом, биологическая эффективность которого минимально зависит от концентрации кислорода. В то же время, из-за короткого пути пробега α-частиц в тканях (50 – 100 мкм) существует необходимость сосредоточения α-эмиттеров непосредственно в клетках-мишенях, что требует использования достаточно специфичных векторных носителей, желательно способных к интернализации клетками.

В отдельную группу потенциальных терапевтических радиоизотопов выделяют радионуклиды, при радиоактивном распаде которых, помимо γ-квантов, образуется особый вид корпускулярного излучения – электроны Оже (^{123}I, ^{111}In, ^{67}Ga и др.). Электроны Оже обладают низкой энергией (10 эВ – 10 кэВ), но при этом характеризуются сравнительно высокой величиной ЛПЭ, которая значительно выше, чем у β^--частиц (4 – 26 кэВ/мкм). Вследствие короткого пробега электронов Оже в ткани (2 – 500 нм) в непосредственной близости от радионуклида-источника возникает область очень высокой плотности ионизации и формируется поражающий массив активных радикалов. Благодаря этим особенностям электроны Оже считаются идеальным инструментом для создания повреждающей дозы радиации в пределах объема опухоли, при практически полном исключении воздействия радиации на окружающие нормальные ткани [11]. Однако условием реализации их терапевтического потенциала является проникновение источника излучения к критической мишени клетки – в непосредственную близость к ядерной ДНК [12, 13]. Кроме того, эти радионуклиды являются достаточно мощным источником сопутствующего гамма-излучения, оказывающего клинически значимую лучевую нагрузку на нормальные органы и ткани всего тела пациента.

При выборе терапевтического радионуклида, помимо типа и энергии излучения, учитываются период его полураспада (оптимальная продолжительность – от нескольких часов до нескольких дней), а также характеристики дочерних продуктов распада. Предпочтение, как правило, отдают источникам корпускулярного излучения, образующим стабильные нуклиды или короткоживущие радиоизотопы, хотя следует отметить, что в последние годы обращают внимание на возможные преимущества применения в медицинских целях так называемых «*in vivo* генераторов» – b^-- и α-эмиттеров, образующих при распаде радиационно активные дочерние продукты (^{212}Pb / ^{212}Bi, ^{213}Bi / ^{209}Pb, ^{112}Pd / ^{112}Ag и др.) [14].

2.2. *Синтез радиоконъюгатов*

Свойства некоторых радионуклидов позволяют непосредственно включать их в структуру фармакофора. Примером такого подхода служит аналог норадреналина – мета-йодбензилгуанидин, содержащий радиоактивный йод (^{131}I-MIBG), или остеотропные РФП, несущие самарий-153 или рений-188 в составе стабильных комплексов с хелаторами-фосфонатами (^{153}Sm-EDTMP, ^{153}Sm-оксабифор, ^{188}Re-HEDT) [1]. Однако создание РФП на основе большинства других потенциальных векторов требует присоединения соответствующей структуры, удерживающей радионуклид. Такими структурами, как правило, являются бифункциональные макроциклические или ациклические молекулы, образующие координационные связи с атомами металлов и несущие реакционно-способные группы для образования ковалентной химической связи с биологическими молекулами или промежуточным линкером (DOTA[1], NOTA, TETA, DTPA и их производные; десферроксамин B и др.) [15].

Свойства хелатирующего лиганда определяют способность носителя образовывать комплексы с теми или иными атомами металлов. Таким образом, выбор хелатора должен быть сообразен предполагаемому диагностическому и/или терапевтическому назначению радиоконъюгата. Кроме того, структура комплекса хелатор-линкер и характер их соединения с вектором могут влиять на гибкость конструкции в целом, ее термодинамическую стабильность *in vitro,* гидрофильность и биохимическую стабильность *in vivo*. Все эти характеристики могут отражаться на особенностях фармакокинетики и биораспределения радиоконъюгата [15]. Таким образом, разработка оптимального сочетания радионуклида, хелатирующего лиганд и вектор, а также способа их соединения является важным и крайне трудоемким этапом в создании таргетных РФП.

2.3. *Векторы*

Мишенью для таргетных лекарственных или диагностических средств, по определению, являются структурные или функциональные особенности злокачественного новообразования, которые в той или иной степени отличают опухоль от нормальных клеток и тканей организма: повышенная экспрессия на опухолевых клетках рецепторов факторов роста или гормонов, молекул адгезии, тканеспецифических антигенов или ферментов; высокая плотность новообразованных сосудов; гипоксия опухолевой ткани; повышенная метаболическая активность и т.д. В качестве вектора, таким образом, могут быть использованы самые разные по своей природе и свойствам биологически активные молекулы, имеющие тропность к соответствующей мишени.

Антитела и их производные. Возможность применения моноклональных антител (мАТ) и их Fab_2-фрагментов для радиоиммунолокализации злокачественных опухолей и радиотерапевтического воздействия активно исследовалась с первых лет открытия гибридомной технологии [7]. Преимуществом мАТ является их высокая специфичность и высокая аффинность по отношению к молекулярной мишени (антигену), а также технологическая доступность и хорошо отработанные возможности модификации, в том числе, с применением технологий генной инженерии.

В клиническом применении радиоиммунотерапия (РИТ) сегодня представлена единственным препаратом, предназначенным для лечения определенных видов лимфопролиферативных заболеваний (^{90}Y-ibritumomab tiuxetan, Zevalin®). Результаты множества клинических исследований радиомеченных антител к антигенам солидных опухолей, проведенных за последние три десятилетия, оцениваются как достаточно скромные, не показавшие ожидаемых терапевтических эффектов [7, 16].

Неудачи РИТ с использованием полноразмерных антител при солидных опухолях связывают с несколькими причинами [7, 8]. Во-первых, полноразмерные антитела потенциально иммуногенны, что приводит к образованию нейтрализующих их антител и иммунных комплексов. Во-вторых, благодаря относительно большой молекулярной массе (~ 150 кДа) и взаимодействию Fc-фрагмента молекулы иммуноглобулинов с рецепторами на клетках крови и клетках эндотелия, полноразмерные антитела длительно удерживаются в циркуляции и недостаточно эффективно проникают за пределы эндотелиального барьера в опухолевую ткань. Как результат, доза радиоактивного излучения, достигающего опухоль, оказывается недостаточной для того, чтобы вызвать необратимые повреждения клеток.

Использование химерных и гуманизированных антител, большая часть молекулы которых идентична иммуноглобулинам человека, а также полностью человеческих мАТ (рис.1), позволяет частично или полностью устранить фактор иммуногенности вектора. В настоящее время, по сведениям ресурса ClinicalTrials.gov [17], начаты клинические испытания нескольких средств, разработанных на основе таких рекомбинантных продуктов: меченного иттрием-90 химерного мАТ к раково-эмбриональному антигену (NCT00738452), несущих лютеций-177 гуманизированных мАТ к CA19-9 (NCT02300922, NCT0311834) и простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА; NCT00195039, NCT03545165 и др.).

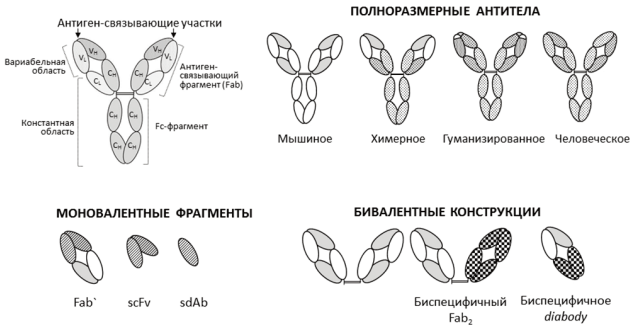


Рис. 1. Примеры рекомбинантных антител и их производных. Химерное антитело – вариабельные антиген-узнающие фрагменты моноклонального антитела мыши (V_L-V_H) объединены с константной областью IgG человека; гуманизированное антитело – в структуру IgG человека включены минимальные специфические участки V_L-V_H; человеческое антитело – получено рекомбинаций человеческих видовых участков IgG; Fab´ – антиген-связывающий моновалентный фрагмент IgG; scFv – одноцепочечный вариабельный фрагмент; sdAb - однодоменное антитело; биспецифичные Fab_2 – в единую конструкцию объединены Fab´-фрагменты двух антител, узнающих разные антигены; биспецифичное diabody – конструкция из двух V_L-V_H антител разной специфичности

Fig. 1. Examples of recombinant antibodies and their derivatives. Chimeric antibody – variable antigen-recognizing fragments of mouse monoclonal antibody (VL-VH) are combined with the constant region of human IgG; humanized antibody – minimal specific sites of VL-VH are included in the structure of human IgG; human antibody – recombinations of human specific sites of IgG are obtained; Fab´ – antigen-binding monovalent fragment of IgG; scFv – single-stranded variable fragment; sdAb – single-domain antibody ; bispecific Fab_2 – Fab´ fragments of two antibodies recognizing different antigens are combined into a single structure; bispecific diabody is a construction of two VL-VH antibodies of different specificity

[1]DOTA – 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота; NOTA – 1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота; TETA – 1,4,8,11– тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота; DTPA – диэтилентриаминпентауксусная кислота.

Технологии получения рекомбинантных производных антител делают возможным создание структурных модификаций, содержащих только ту часть молекулы иммуноглобулина, которая отвечает за специфическое связывание с антигеном. – Fab_2- фрагментов, одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), однодоменных антител (sdAb) и др. (рис.1) [8]. По сравнению с полноразмерными антителами, малые фрагменты легко диффундируют в ткани, не вступают в неспецифические взаимодействия, но слишком быстро выводятся из циркулирующего кровотока, поэтому, как правило, их используют для функционализации наночастиц и полимерных носителей. Увеличение прочности удержания таких молекул в ткани и обеспечение оптимальных фармакокинетических свойств достигается созданием поливалентных производных. Сочетание в одной рекомбинантной конструкции элементов, узнающих разные антигены, позволяет создавать би- и триспецифичные носители [18]. Многообещающим походом в использовании таких многофункциональных конструкций является технология так называемого «предварительного нацеливания» радионуклида (Pretargeted RadioImmunoTherapy, PRIT) [19].

В самом общем виде PRIT предполагает разделение во времени введения в организм антител и радиомеченного лиганда, при этом образование радиоиммуноконъюгата происходит уже *in vivo*. Согласно этой стратегии, на первом этапе вводят бифункциональные антитела (или их производные), способные взаимодействовать, с одной стороны, с антигеном опухолевых клеток, с другой стороны – с радиолигандом. После распределения антител в организме и «осветления» кровотока, вводят радиолиганд, который связывается с векторной молекулой непосредственно в опухоли. При этом несвязавшийся радиолиганд, благодаря малому размеру, быстро выводится из кровотока и нормальных тканей.

Для создания двойной функциональности антител предлагаются различные подходы [20]. Первый подход заключается в использовании рекомбинантных биспецифических антител, в которых один вариабельный фрагмент взаимодействует с антигеном на опухолевых клетках, а другой – с гаптеном, меченным радионуклидом. Гаптеном может служить короткий пептид HSG (гистамин-сукцинил-глицин) или производное хелатирующего соединения (например, DOTA). При этом современные генно-инженерные технологии дают возможность получения самых разнообразных вариантов таких биспецифических конструкций [20].

Во втором подходе для мечения антител и связывания радионуклида используется пара соединений, образующих между собой высокоаффинную связь. Такой парой могут служить стрептавидин и биотин, комплементарные олигонуклеотиды (морфолино-олигомеры и пептидные рибонуклеиновые кислоты). Однако самым перспективным направлением на сегодняшний день считается использование соединений, способных вступать в биоортогональные химические реакции, как например – транс-циклооктен (TCO) и тетразин [21].

В результате высокого сродства компонентов друг к другу применение стратегии PRIT позволяет существенно повысить избирательность накопления радионуклида в опухолевой ткани, что увеличивает качество визуализации очагов поражения, а также селективность радиационного воздействия [22]. Для укорочения продолжительности периода «осветления» кровотока и повышения эффективности связывания радиолиганда с мишенью, между введением антител и радиолиганда предлагается дополнительное введение вещества, которое связывает циркулирующие антитела, например, декстрана [23]. Исследуются преимущества применения PRIT для тераностики [22, 23].

Стратегия PRIT успешно апробирована как инструмент визуализации опухолевых очагов в клинических исследованиях [24]. Инициированы клинические испытания композиции, состоящей из биспецифичного тривалентного антитела TF2 и меченного лютецием-177 гаптена IMP288, у больных раком легкого (NCT 01221675) [17]. Пояснения к составу данной композиции представлены в виде схемы на рис. 2.

Аналоги антител. Возможность преодолеть недостатки существующих вариантов радиоиммунотерапии связывают с использованием в качестве носителей радионуклидов альтернативных каркасных белков (АКБ) [25]. АКБ представляют собой рекомбинантные полипептидные аналоги антител (nanobody, DARPin, affibody), в состав которых входят последовательности, идентичные высокоспецифичным антиген-связывающим участкам антител. Молекулярный вес nanobody и DARPin составляет около 15 кДа, affibody – около 6 кДа. АКБ низкоиммуногенны, небольшой размер облегчает проникновение таких молекул за пределы кровеносных сосудов, но ускоряет их выведение почками и увеличивает вероятность неспецифического их накопления в тканях. Модификации структуры АКБ, полученные путем их генно-инженерного слияния с фрагментами иммуноглобулинов, альбумином плазмы крови или путем конъюгирования с полиэтиленгликолем, позволяют оптимизировать фармакокинетические свойства конструкций и способствуют их стабильности в кровотоке. Возможность использования АКБ в качестве вектора для диагностических и терапевтических радионуклидов

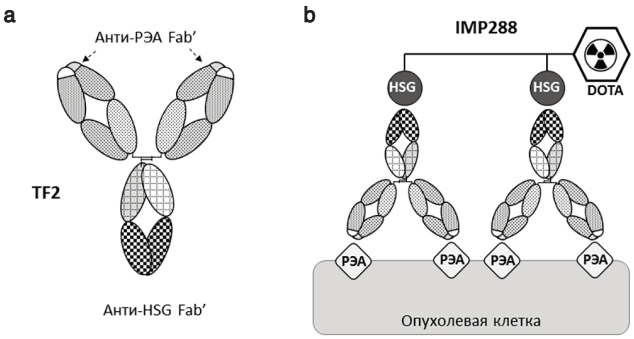


Рис. 2. Схематическое изображение компонентов для предварительного нацеливания радиомеченного лиганда (PRIT, pretargeted radioimmunotherapy) на примере композиции [Анти-РЭА / Анти-HSG TF2] и IMP288 [24, 39].
a – Структура TF2 (Tri-Fab´): рекомбинантная биспецифичная тривалентная конструкция, состоящая из двух Fab´-фрагментов, узнающих раково-эмбриональный антиген (РЭА), и Fab´-фрагмента, взаимодействующего с пептидным гаптеном HSG (гистамин – сукцинил – глицин). b – IMP288 – синтетический пептид, представляющий собой два HSG, соединенные аминокислотным мостиком, конъюгированный с хелатором DOTA. Представлен предполагаемый механизм взаимодействия комплекса: TF2 взаимодействует с РЭА на поверхности опухолевой клетки; HSG-специфичный участок конструкции связывает бивалентный пептид-гаптен IMP288, несущий радионуклид

Fig. 2. Schematic representation of components for preliminary targeting of a radiolabeled ligand (PRIT, pretargeted radioimmunotherapy) on the example of the composition [Anti-REA / Anti-HSG TF2] and IMP288 [24, 39].
a – TF2 (Tri-Fab´) structure: a recombinant bispecific trivalent construct consisting of two Fab´ fragments recognizing cancer-embryonic antigen (REA) and a Fab´ fragment interacting with the HSG peptide hapten (histamine-succinyl-glycine). b – IMP288 is a synthetic peptide consisting of two HSGS connected by an amino acid bridge, conjugated with a DOTA chelator. The proposed mechanism of interaction of the complex is presented: TF2 interacts with REA on the surface of a tumor cell; An HSG-specific section of the structure binds a bivalent peptide, the IMP288 hapten, carrying a radionuclide

показана в ряде экспериментальных разработок, выполненных *in vitro* и на моделях ксенографтов опухоли человека, например, с использованием конструкций, взаимодействующих с молекулой HER2/neu [26] или рецептором фактора роста эндотелия сосудов VEGFR2 [27].

Пептиды. Пептидные лиганды клеточных рецепторов, благодаря своим небольшим размерам (от 1 до 15 кДа), хорошо проникают в ткани, обладают низкой иммуногенностью и технологичны. Недостатки пептидов — быстрая фармакокинетика, уязвимость для протеолитических ферментов и низкая аффинность как и для аналогов антител – могут быть преодолены их структурной модификацией [28].

Применение меченных радионуклидами пептидов – аналогов гормона соматостатина (^{90}Y-DOTATOC, ^{177}Lu-DOTATATE), показывает впечатляющие результаты лечения при метастатических и неоперабельных нейроэндокринных злокачественных опухолях, характеризующихся высокой экспрессией рецепторов соматостатина (SSTR2 и SSTR5) [29]. В качестве векторов, которые позволяют существенно улучшить результаты радиотерапевтического воздействия, сегодня рассматривают и антагонисты рецептора соматостатина (BASS, JR11) [30]. На первой фазе клинических испытаний в настоящее время находятся меченные лютецием-177 другие биологически активные лиганды – аналоги минигастрина (агонист CCKR2) и бомбезина (агонист GRPK) (NCT 03872778, NCT 02088645, NCT 03647657) [17]. Заслуживает внимания меченный α-эмиттером висмутом-213 нейропептид (^{213}Bi-DOTA-SP), лиганд рецептора нейрокинина, который экспрессируется на клетках глиальных опухолей. В клиническом исследовании показано, что местное (внутриполостное или внутриопухолевое) введение ^{213}Bi-DOTA-SP позволяет достичь достоверного увеличения продолжительности жизни у больных с рецидивом глиобластомы после стандартного комбинированного лечения [31].

Малые молекулы. К категории малых молекул (small molecules) относят обширную группу биологически активных природных или синтетических соединений, молекулярная масса которых не превышает 900 Да. Этой категории соответствуют некоторые пептидные и стероидные гормоны, нейротрансмиттеры, вторичные метаболиты и фармакологические субстанции, которые в форме агонистов или антагонистов участвуют в различных метаболических процессах [32]. Благодаря малым размерам и естественным механизмам захвата малые молекулы при системном введении легко проникают в ткань опухоли и в опухолевые клетки. Они технологичны и, как правило, подвержены модификации, однако недостатком большинства малых молекул является низкая специфичность их накопления в опухоли. Одним из примеров клинического применения малых молекул в качестве вектора является ^{131}I-MIBG, который используется для лечения нейроэндокринных опухолей и феохромоцитомы [1].

Огромный интерес в настоящее время привлечен к РФП на основе субстрат-подобных лигандов ПСМА [33]. Меченные диагностическими радионуклидами (^{68}Ga или ^{18}F) векторы PSMA-11 и PSMA-617 находят широкое применение в диагностических исследованиях у больных распространенным раком предстательной железы, а в сочетании с ^{177}Lu-PSMA-617 являются примером успешной клинической реализации концепции тераностики [34]. Высокая терапевтическая эффективность ^{177}Lu-PSMA-617 при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы, подтвержденная в многоцентровых клинических испытаниях, стали толчком к разработке новых структурных модификаций лигандов ПСМА, в том числе с увеличенным временем циркуляции радиоконъюгата в кровотоке за счет повышенного сродства носителя к альбумину плазмы крови [35].

Продукты нанотехнологий. Бурное развитие нанотехнологий закономерно привело к появлению идеи использования наноразмерных носителей для доставки радионуклидов. Уникальные химические и физические свойства наноматериалов, такие как большая площадь поверхности и высокий потенциал модификации, делают возможным создание стабильных и биосовместимых носителей, тропных к определенным органам и, возможно, к определенным типам клеток. Считается, что EPR-эффект, а также увеличенный период обращения наноразмерных частиц в кровотоке создают предпосылки для их накопления в опухолевой ткани [36]. В экспериментальных исследованиях представлено множество разработок метода РНТ на основе наноразмерных носителей для местного и системного введения с улучшенными свойствами биораспределения. Изучается возможность использования функционализированных металлосодержащих, углеродных и полимерных наночастиц, дендримеров и липосом, нагруженных диагностическими радионуклидами и эмиттерами терапевтического излучения [8, 36]. Проблемы, возникающие при системном введении наночастиц, технологическая трудоемкость получения таких препаратов, недостаточно изученное взаимодействие материала носителей с клетками и тканями организма, в том числе, их потенциальная токсичность, на сегодняшний день все еще ограничивают возможности применения продуктов нанотехнологий для целей противоопухолевой ТРНТ [19].

4. Субклеточное нацеливание радиоконъюгатов

Одним из вариантов увеличения поглощенной дозы излучения в опухоли и селективности поражающего воздействия является максимальное использование терапевтического потенциала α-эмиттеров и эмиттеров электронов Оже. Плотно ионизированные треки, которые образуют α-частицы и электроны Оже, с высокой вероятностью способны привести к критическому повреждению и гибели клетки, однако короткий пробег этих частиц в биологической ткани требует использования носителей, способных донести источник излучения в непосредственную близость к наиболее уязвимым внутриклеточным структурам.

Критической внутриклеточной мишенью считается ядерный компартмент и собственно ядерная ДНК [37]. Известно, что способностью проникать в клеточное ядро обладают радиомеченные галоген-замещенные дезоксиуридины, витальные красители (акридиновый оранжевый, Hoechst 33342, DAPI), цитостатики – интеркаляторы ДНК (доксорубицин, даунорубицин), аналоги стероидных гормонов. Однако заведомо низкая специфичность накопления в опухоли этих соединений снижает их ценность как векторов для целей ТРНТ.

Особым направлением являются попытки создания радиолигандов, которые в составе лиганд-рецепторных интернализуемых комплексов могут достигать клеточного ядра по механизмам естественного внутриклеточного транспорта. Первые РФП, для которых в свое время был обоснован механизм внутриклеточного ядерного нацеливания источников электронов Оже, такие как ^{111}In-DTPA-октреотид и ^{111}In-DTPA-hEGF (меченный индием-111 рекомбинантный эпидермальный фактор роста), в клинических исследованиях оказались малоэффективными [38]. В последующем, для решения этой задачи предлагались более сложные конструкции, разработан-

ные по принципу «двойного» или «тройного» молекулярного нацеливания (dual- или triple targeting strategy), путем сочетания в составе векторных молекул различных функциональных компонентов [12] или введения в структуру вектора пептидов, работающих как сигналы ядерной локализации (nuclear localization sequence, NLS) [12, 39]. Современным развитием этой концепции являются рекомбинантные модульные нанотранспортеры (МНТ), которые включают в себя комплекс последовательностей, отвечающих за специфическое взаимодействие с мишенью на опухолевой клетке, интернализацию радиоконъюгата и дальнейшее его продвижение по путям внутриклеточного транспорта к клеточному ядру [13, 40, 41]. Преимуществом модульной организации такого вектора является технологическая возможность создания конструкций с заданным спектром целевого действия [42].

Дозиметрия при ТРНТ

Радиобиологические события и закономерности, хорошо описанные для воздействия внешних источников излучения, лишь частично могут быть экстраполированы на область применения ТРНТ. Сложность дозиметрической оценки обусловлена смешанным излучением большинства терапевтических радионуклидов, образованием активных дочерних продуктов при распаде некоторых нуклидных источников, а также динамической неоднородностью распределения активности в опухолевой и нормальной ткани [43]. При этом, по-видимому, необходимо учитывать не только геометрию органа и опухоли-мишени, но и субклеточное распределение активности в различных по радиочувствительности клеточных компартментах, а также возможный вклад нецелевых эффектов, обусловленных биологическими реакциями, которые могут быть индуцированы радиационным поражением [40].

На сегодняшний день возможность точного прогнозирования зависимости доза–эффект в рамках ТРНТ еще остается предметом дискуссий [43]. Для обеспечения объективного дозиметрического планирования и контроля в клинических и в экспериментальных исследованиях активно совершенствуются методы количественной визуализации на основе однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, технологии регистрации тормозного изучения и использования цифровых компьютерных фантомов [43]. Ожидается, что разработка надежных подходов для оценки поглощенных и эффективных доз излучения для различных видов противоопухолевой ТРНТ станет фактором, повышающим терапевтический эффект нацеливания РФП.

Заключение

Таким образом, ядерная медицина как область применения радионуклидных фармацевтических препаратов активно воспринимает в себя современные достижения медико-биологических наук и технологий. Накопленный опыт экспериментальных и клинических исследований открывает новые перспективы в области создания РФП, предназначенных как для диагностических, так и для терапевтических целей. Сегодня между этими двумя направлениями четкой границы практически не существует, о чем свидетельствует их объединение в рамках понятия тераностики. При этом наиболее насущной потребностью является разработка максимально таргетных по отношении к опухоли агентов. Очевидно, что возникающие на этом пути проблемы и задачи носят комплексный характер, и их решение требует консолидированных усилий всех специалистов, занятых в области ядерной медицины. Есть все основания надеяться, что реализация этих усилий приведет к появлению новых эффективных РФП, которые позволят преодолеть ограничения и недостатки существующих методов РНТ, а их применение значительно улучшит результаты лечения больных злокачественными новообразованиями.

Current Trends in Targeted Radionuclide Therapy Development

M.S. Vorontsova, T.A. Karmakova, A.A. Pankratov, A.D. Kaprin

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. Moscow, Russia

Contact person: Tatyana Anatolyevna Karmakova, e-mail: kalmar123@yandex.ru

CONTENT

Introduction
1. Features of Targeted Delivery of Therapeutic Radionuclides
2. Design of Pharmaceuticals for Targeted Radionuclide Therapy (TRT)
   2.1. Radionuclides
   2.2. Synthesis of Radioconjugates
   2.3. Targeting Carriers
4. Subcellular Targeting of Radionuclides
5. TRT Dosimetry
Conclusion

Key words: *cancer, solid tumors, targeted radionuclide therapy*

For citation: Vorontsova MS, Karmakova TA, Pankratov AA, Kaprin AD. Current Trends in Targeted Radionuclide Therapy Development. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):63–70.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-63-70

Авторы выражают благодарность специалистам МРНЦ им. А. Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России – заведующему отделением радиохирургического лечения открытыми нуклидами, д.м.н. Крылову Валерию Васильевичу и ведущему научному сотруднику лаборатории экспериментальной ядерной медицины, д.б.н. Петриеву Василию Михайловичу за высокопрофессиональные рекомендации в процессе подготовки материала обзора.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Krylov VV, Kochetova TYu, Garbuzov PI, Shurinov AYu, Borodavina EV. Radionuclide Therapy. Therapeutic Radiology. National Guide. Ed. Caprin A.D., Mardynsky Yu.S. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019. P. 637-664. (In Russ.). [Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Гарбузов П.И., Шуринов А.Ю., Бородавина Е.В. Радионуклидная терапия // Терапевтическая радиология. Национальное руководство / Под ред. акад. РАН Каприна А.Д., чл.-корр. РАН Мардынского Ю.С. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 637-664.].
2. Chernov VI, Medvedev AA, Sinilkin IG, Zelchan RV, Bragina OD, Choynzonov EL. Nuclear Medicine as a Tool for Diagnosis and Targeted Cancer Therapy. Bulletin of Siberian Medicine. 2018;17;1:220–231. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-220–231 (In Russ.). [Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Чойзонов Е.Л. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований // Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т.17, № 1. С. 220-231. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-220–231].
3. Krylov VV, Kochetova TY, Belozerova MS, Voloznev LV. Features of the Use of Various Radiopharmaceuticals for the Treatment of Patients with Bone Metastases. Palliative Medicine and Rehabilitation. 2015;4:26-33. (In Russ.). [Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Белозерова М.С., Волознев Л.В. Особенности применения различных радиофармпрепаратов в лечении больных с метастазами в кости // Паллиативная медицина и реабилитация. 2015. № 4. С. 26-33].
4. Pattni BS, Torchilin VP. Targeted Drug Delivery Systems: Strategies and Challenges. Targeted Drug Delivery: Concepts and Design. Advances in Delivery Science and Technology. Ed. Devarajan P., Jain S. Springer, Cham, 2015. P. 1-38.
5. Bae YH, Park K. Targeted Drug Delivery to Tumors: Myths, Reality and Possibility. J. Control Release. 2011;153;3:198-205. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.06.001.
6. Keefe DMK, Bateman EH. Potential Successes and Challenges of Targeted Cancer Therapies. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2019;2019;53:lgz008. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgz008.
7. Larson SM, Carrasquillo JA, Cheung NK, Press OW. Radioimmunotherapy of Human Tumours. Nat. Rev. Cancer. 2015;15;6:347-60. DOI: 10.1038/nrc3925.
8. Peltek OO, Muslimov AR, Zyuzin MV, Timin AS. Current Outlook on Radionuclide Delivery Systems: from Design Consideration to Translation into Clinics. J. Nanobiotechnology. 2019;17;1:90. DOI: 10.1186/s12951-019-0524-9.
9. Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, Medvedeva AA, Zel'chan RV. Radionuclide Theranostics of Malignancies. Russian Journal of Radiology. 2016;97;5:306-313. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-306-313. (In Russ.). [Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Зельчан Р.В. Радионуклидная тераностика злокачественных образований // Вестник рентгенологии и радиологии. 2016. Т.9, № 5. С. 306–313. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-306-313.].
10. Makvandi M, Dupis E, Engle JW, Nortier FM, Fassbender ME, et al. Alpha-Emitters and Targeted Alpha Therapy in Oncology: from Basic Science to Clinical Investigations. Target Oncol. 2018;13;2:189-203. DOI: 10.1007/s11523-018-0550-9.
11. Ku A, Facca VJ, Cai Z, Reilly RM. Auger Electrons for Cancer Therapy - a Review. EJNMMI Radiopharm Chem. 2019;4;1:27. DOI: 10.1186/s41181-019-0075-2.
12. Bavelaar BM, Lee BQ, Gill MR, Falzone N, Vallis KA. Subcellular Targeting of Theranostic Radionuclides. Front. Pharmacol. 2018;9:996. DOI: 10.3389/fphar.2018.00996.
13. Rosenkranz AA, Slastnikova TA, Georgiev GP, Zalutsky MR, Sobolev AS. Delivery Systems Exploiting Natural Cell Transport Processes of Macromolecules for Intracellular Targeting of Auger Electron Emitters. Nucl. Med. Biol. 2020;80;1:45-56. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2019.11.005.
14. Edem PE, Fonslet J, Kjær A, Herth M, Severin G. In Vivo Radionuclide Generators for Diagnostics and Therapy. Bioinorg. Chem. Appl. 2016;2016:6148357. DOI: 10.1155/2016/6148357.
15. Price EW, Orvig C. Matching Chelators to Radiometals for Radiopharmaceuticals. Chem Soc Rev. 2014;43;1:260-90. DOI: 10.1039/c3cs60304k.
16. Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, Titskaya AA, Zelchan RV. Radioimmunotherapy in the Treatment of Malignancies. Siberian Journal of Oncology. 2016;15;2:101–106. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-101-106. (In Russ.). [Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Тицкая А.А., Зельчан Р.В. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований // Сиб. Онкол. Жур. 2016. Т.15, № 2. С. 101-106. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-101-106].
17. ClinicalTrials.gov: Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. U.S. National Library of Medicine. Available from: https://clinicaltrials.gov. 2019 Oct 07.
18. Yu S, Li A, Liu Q, Yuan X, Xu H, Jiao D, et al. Recent Advances of Bispecific Antibodies in Solid Tumors. J. Hematol. Oncol. 2017;10;1:155. DOI: 10.1186/s13045-017-0522-z.
19. Rosenblum D, Joshi N, Tao W, Karp JM, Peer D. Progress and Challenges Towards Targeted Delivery of Cancer Therapeutics. Nat. Commun. 2018;9;1:1410. DOI: 10.1038/s41467-018-03705-y.
20. Altai M, Membreno R, Cook B, Tolmachev V, Zeglis BM. Pretargeted Imaging and Therapy. J. Nucl. Med. 2017;58;10:1553-1559. DOI: 10.2967/jnumed.117.189944.
21. Shen G, Liu Z, Bao Y, Kuang A, Wu H From Darkness to Light: Pretargeted Radionuclide Imaging Driven by Tetrazine Bioorthogonal Chemistry. Curr. Top. Med. Chem. 2018;18;21:1851-1855. DOI: 10.2174/1568026618211901041200 31.
22. Stéen EJL, Edem PE, Nørregaard K, Jørgensen JT, Shalgunov V, Kjaer A, et al. Pretargeting in Nuclear Imaging and Radionuclide Therapy: Improving Efficacy of Theranostics and Nanomedicines. Biomaterials. 2018;179:209-245. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.06.021.
23. Cheal SM, Xu H, Guo HF, Patel M, Punzalan B, Fung EK, et al. Theranostic Pretargeted Radioimmunotherapy of Internalizing Solid Tumor Antigens in Human Tumor Xenografts in Mice: Curative Treatment of HER2-Positive Breast Carcinoma. Theranostics. 2018;8;18:5106-5125. DOI: 10.7150/thno.26585.
24. Bodet-Milin C, Bailly C, Touchefeu Y, Frampas E, Bourgeois M, Rauscher A, et al. Clinical Results in Medullary Thyroid Carcinoma Suggest High Potential of Pretargeted Immuno-PET for Tumor Imaging and Theranostic Approaches. Front. Med. (Lausanne). 2019;6:124. DOI: 10.3389/fmed.2019.00124.
25. Richards DA. Exploring Alternative Antibody Scaffolds: Antibody Fragments and Antibody Mimics for Targeted Drug Delivery. Drug. Discov. Today Technol. 2018;30:35-46. DOI: 10.1016/j.ddtec.2018.10.005.
26. Bragina OD, Larkina MS, Stasyuk ES, Chernov VI, Yusubov MS, et al. Development of highly specific radiochemical compounds based on 99m Tc-labeled recombinant molecules for targeted imaging of cells overexpressing Her-2/neu. Bulletin of Siberian Medicine. 2017; 16(3):25–33. Russian. DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-25–33. (In Russ.). [Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С., Чернов В.И., Юсубов М.С. и др. Разработка высокоспецифичного радиохимического соединения на основе меченых 99mTc рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her-2/neu // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, № 3. С. 25–33. DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-25–33].
27. Mitran B, Güler R, Roche FP, Lindström E, Selvaraju RK, Fleetwood F, et al. Radionuclideimaging of VEGFR2 in Glioma Vasculature Using Biparatopic Affibody Conjugate:Proof-of-Principle in a Murine Model. Theranostics. 2018;8;16:4462-4476.DOI: 10.7150/thno.24395.
28. Soudy R, Byeon N, Raghuwanshi Y, Ahmed S, Lavasanifar A, Kaur K. Engineered Peptides for Applications in Cancer-Targeted Drug Delivery and Tumor Detection. Mini. Rev. Med. Chem. 2017;17;18:1696-1712. DOI: 10.2174/1389557516666160219121836.
29. Cives M, Strosberg J. Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors. Curr. Oncol. Rep. 2017;19;2:9. DOI: 10.1007/s11912-017-0567-8.
30. Fani M, Nicolas GP, Wild D. Somatostatin Receptor Antagonists for Imaging and Therapy. J. Nucl. Med. 2017;58:61S-66S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186783.
31. Królicki L, Bruchertseifer F, Kunikowska J, Koziara H, Królicki B,

Jakuciński M, et al. Safety and Efficacy of Targeted Alpha Therapy with 213Bi-DOTA-Substance P in Recurrent Glioblastoma. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019;46;3:614-622. DOI: 10.1007/s00259-018-4225-7.
32. Kue CS, Kamkaew A, Burgess K, Kiew LV, Chung LY, Lee HB. Small Molecules for Active Targeting in Cancer. Med. Res. Rev. 2016;36;3:494-575. DOI: 10.1002/med.21387.
33. Sun M, Niaz MO, Nelson A, Skafida M, Niaz MJ. Review of 177Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Cureus. 2020;12;6:e8921. DOI: 10.7759/cureus.8921.
34. Violet J, Sandhu S, Iravani A, Ferdinandus J. Thang S.P., Kong G., et al. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of 177Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J. Nucl. Med. 2020;61;6:857-865. DOI: 10.2967/jnumed.119.236414.
35. Umbricht CA, Benešová M, Schibli R, Müller C. Preclinical Development of Novel PSMA-Targeting Radioligands: Modulation of Albumin-Binding Properties to Improve Prostate Cancer Therapy. Mol Pharm. 2018;15;6:2297-2306. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.8b00152.
36. Mi Y, Shao Z, Vang J, Kaidar-Person O, Wang AZ. Application of Nanotechnology to Cancer Radiotherapy. Cancer Nanotechnol. 2016;7;1:11. DOI: 10.1186/s12645-016-0024-7.
37. Pouget JP, Lozza C, Deshayes E, Boudousq V, Navarro-Teulon I. Introduction to Radiobiology of Targeted Radionuclide Therapy. Front. Med. (Lausanne). 2015;2:12. DOI: 10.3389/fmed.2015.00012.
38. Vallis KA, Reilly RM, Scollard D, Merante P, Brade A, Velauthapillai S, et al. Phase I Trial to Evaluate the Tumor and Normal Tissue Uptake, Radiation Dosimetry and Safety of (111)In-DTPA-Human Epidermal Growth Factor in Patients with Metastatic EGFR-Positive Breast Cancer. Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014;4;2:181-92.
39. Violet JA, Farrugia G, Skene C, White J, Lobachevsky P, Martin R. Triple Targeting of Auger Emitters Using Octreotate Conjugated to a DNA-Binding Ligand and a Nuclear Localizing Signal. Int. J. Radiat. Biol. 2016;92;11:707-715.
40. Sobolev AS. Modular Nanotransporters for Nuclear-Targeted Delivery of Auger Electron Emitters. Front. Pharmacol. 2018;9:952. DOI: 10.3389/fphar.2018.00952.
41. Rosenkranz AA, Slastnikova TA, Durymanov MO, Georgiev GP, Sobolev AS. Exploiting Active Nuclear Import for Efficient Delivery of Auger Electron Emitters into the Cell Nucleus. Int. J. Radiat. Biol. 2020:1-11. DOI: 10.1080/09553002.2020.1815889.
42. Sobolev AS. The Delivery of Biologically Active Agents into the Nuclei of Target Cells for the Purposes of Translational Medicine. Acta Naturae. 2020;12;4:47-56. DOI: 10.32607/actanaturae.11049.
43. Li T, Ao ECI, Lambert B, Brans B, Vandenberghe S, Mok GSP. Quantitative Imaging for Targeted Radionuclide Therapy Dosimetry - Technical Review. Theranostics. 2017;7;18:4551-4565. DOI: 10.7150/thno.19782.

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.С. Балканов, В.Б. Метелин, И.А. Василенко

ТОТАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Контактное лицо: Андрей Сергеевич Балканов, e-mail: andreybalkanov@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность. Метастатическое поражение головного мозга (ГМ) оказывает существенное негативное влияние на продолжительность жизни пациентов раком молочной железы (РМЖ). Ведется интенсивный поиск мультимодального подхода, который бы позволил разработать наиболее эффективные методы лечения метастатического поражения ГМ.

Материал и методы: В исследование включены 40 пациентов РМЖ, у которых при магнитнорезонансной томографии (МРТ) головного мозга диагностировано метастатическое поражение ГМ. В качестве основного метода лечения использовано тотальное облучение (ТО) ГМ до 30 Гр (3 Гр). Медиана возраста составила 48 (31 – 70) лет. В 75 % случаев установлен нелюминальный подтип РМЖ, у 57,5 % пациентов – РМЖ T_2, у 70 % пациентов – N_{0-1}.

Результаты. Медиана продолжительности жизни после проведения ТО ГМ составила 12 (1 – 99) мес., 6–месячная выживаемость – 70 %, 12–месячная выживаемость – 47,5 %. Риск гибели достоверно повышался (HR=3,309; 95 % CI: 1,184 – 9,250, *p*=0,023) у пациентов, у которых временной интервал с момента манифестации 1-го рецидива до рецидива в ГМ составлял не более 24 мес. У таких пациентов продолжительность жизни составила всего 9,5 (1,0 – 96,0) месяцев и была достоверно ниже (*p*=0,0136), чем в группе, где аналогичный временной интервал составлял более 24 месяцев – 30 (2,0–99,0) месяцев.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что эффективность ТО ГМ у пациентов с метастатическим поражением ГМ при РМЖ наиболее высокая в случае, если временной интервал с момента манифестации 1-го рецидива до метастатического поражения ГМ составляет более 24 мес.

Ключевые слова: *рак молочной железы, метастазы в головной мозг, тотальное облучение головного мозга, выживаемость.*

Для цитирования: Балканов А.С., Метелин В.Б., Василенко И.А. Тотальное облучения головного мозга при метастатическом поражении у больных раком молочной железы //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021.Т.66. №6. С. 71–74

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-71-74

Введение

Уровень смертности среди пациентов раком молочной железы (РМЖ) остается стабильно высоким в течение длительного времени и составляет 7,5 % – 16,5 на 100 тыс. населения [1, 2]. Среди причин гибели пациентов РМЖ прежде всего отмечают развитие метастатического поражения паренхиматозных органов, которое наблюдается у 20 % таких пациентов в среднем через 29 мес после выявления первичной опухоли [3,4]. Метастазы печени диагностируют в 5,1 % случаев, метастазы лёгких – в 19 % случаев. Медиана продолжительности жизни пациентов РМЖ после выявления метастазов в паренхиматозные органы составляет 31 мес [3].

Метастатическое поражение головного мозга (ГМ) развивается у 4,4 – 14,2 % пациентов РМЖ [3, 5, 6]. Значительно чаще метастатическое поражение ГМ диагностируется при HER2 позитивном и трижды негативном РМЖ – у 38 % и 30–50 % пациентов соответственно. При выявлении люминального подтипа РМЖ риск метастатического поражения ГМ составляет всего 14 % [7–9]. В 17–39,1 % случаев метастатическое поражение ГМ является единственным симптомом прогрессирования РМЖ [6, 10]. Значительно чаще диагностируется множественное метастазирование (более 3 метастазов) в ГМ – в 71.2 % случаев [11].

Интервал между выявлением первичного РМЖ и метастатическим поражением ГМ в среднем составляет 35–40 мес и значительно превышает аналогичный интервал до метастазирования в паренхиматозные органы (12 мес). Следует отметить, что в случае люминального подтипа РМЖ метастазы в ГМ диагностируются в среднем через 47–58 мес. У пациентов с HER2 позитивным и трижды негативным подтипами РМЖ интервал до выявления метастатического поражения ГМ короче и составляет всего 27 мес [7, 12].

Лучевая терапия (стереотаксическая радиохирургия/тотальное облучение) является наиболее часто применяемым методом лечения метастатического поражения ГМ, в том числе при РМЖ. Так, тотальное облучение (ТО) ГМ (в том числе в сочетании со стереотаксической радиохирургией) используется у 55 % пациентов, ТО ГМ в сочетании с резекцией метастаза – у 30 % пациентов. Резекция метастаза в ГМ в самостоятельном режиме осуществляется реже – лишь у 17 % пациентов [7, 13].

Медиана выживаемости после завершения лучевой терапии у пациентов РМЖ с метастатическим поражением ГМ составляет всего 13,8 мес [14]. В случае если применяется только ТО, продолжительность жизни не превышает 5,5–11,5 мес [6, 10, 15, 16]. Наиболее продолжительная безрецидивная (в головном мозге) выживаемость наблюдается после локального лечения (лучевая терапия/резекция) среди пациентов HER2+/HR+ подтипом РМЖ – 24 месяца. Среди пациентов с триплнегативным подтипом РМЖ этот показатель составляет всего 7 мес.

Целью настоящего исследования является оптимизация применения ТО при метастатическом поражении ГМ за счет выявления факторов, оказывающих позитивное влияние на продолжительность жизни больных РМЖ.

Материалы и методы

В исследование в период с 2013 по 2015 гг. включены 40 больных РМЖ, у которых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ диагностировано метастатическое поражение. В качестве основного вида лечения у них применялось ТО ГМ в режиме СОД 30 Гр (РОД 3 Гр) на фоне ежедневного внутримышечного введения дексаметазона в суточной дозе 4–8 мг. Включены пациенты с люминальным подтипом (A/B), HER2 позитивным и триплнегативным подтипами РМЖ. Индекс Карновского у пациентов, включенных в исследование, составлял не менее 80 %. За объем мишени (CTV) принимали весь головной мозг, контур PTV располагался на расстоянии 0,5 см кнаружи от контура CTV. Только у 2 пациентов с олигометастатическим поражением ГМ выполнена резекция метастаза.

Продолжительность жизни в настоящем исследовании определяли как интервал времени с момента начала ТО ГМ до даты смерти пациента или даты последнего осмотра пациента. Для изучения влияния на продолжительность жизни некоторых факторов, характеризующих клиническое состояние пациентов, использовали модель пропорциональных рисков Кокса (негативный прогноз – HR >1, благоприятный прогноз – HR <1) и метод Каплана – Мейера. Статистическая разница считалась достоверной в случае $p < 0,05$. В число факторов включили в том числе такие показатели процесса метастазирования, как временной интервал с момента выявления первичного РМЖ до манифестации симптомов отдаленного метастазирования (кости и висцеральные органы) и временной интервал до рецидива в ГМ, то есть временной интервал с момента манифестации симптомов отдаленного метастазирования до выявления метастатического поражения ГМ. Интервал до рецидива в ГМ оценивали, как 0 мес в случае одновременного выявления отдаленных метастазов в костях/паренхиматозных органах и в ГМ (в том числе выявление метастазов в ГМ как единственного симптома прогрессирования РМЖ).

Результаты

Медиана возраста 40 пациентов РМЖ, включенных в настоящее исследование, составила 48 (31–70) лет. У большинства пациентов диагностирован нелюминальный подтип РМЖ – 30 (75 %) пациентов (26 пациентов – трижды негативный подтип; 4 пациента – HER2 позитивный подтип) T_2 РМЖ – у 23 (57,5 %) пациентов, N_{0-1} РМЖ – у 28 (70 %) пациентов и множественное (более 2 метастазов) метастатическое поражение ГМ – у 27 (67,5 %) пациентов. В исследование так же включены 4 пациента первично-метастатическим РМЖ, у которых метастатическое поражения ГМ установлено при дальнейшем прогрессировании (табл. 1). Метастатическое поражение ГМ как проявление 1 рецидива диагностировано у 22 (55 %) пациентов, причем у 14 (35 %) пациентов – метастатическое поражение ГМ являлось единственным признаком 1 рецидива. У 18 (45 %) пациентов метастатическое поражение ГМ диагностировано в процессе прогрессирования РМЖ после 1-го рецидива.

Медиана продолжительности жизни 40 больных РМЖ после проведения ТО ГМ составила 12 (1 – 99) месяцев (рис. 1), 6-месячная выживаемость была равна 70 %, 12-месячная выживаемость – 47,5 %.

Таблица 1

Характеристики больных РМЖ для которых в качестве основного вида лечения метастатического поражения головного мозга использовалось тотальное облучение
Characteristics of breast cancer patients for whom total irradiation was used as the main type of treatment for metastatic brain damage

Показатели	n	%
количество пациентов	40 (%)	100
Возраст (лет)	48 (31 – 70)	
Лечение тотальное облучение езекция+тотальное облучение	 38 2	 95 5
Люминальный подтип Нелюминальный подтип	10 30	25 75
T_1	1	2,5
T_2	23	57,5
T_3	9	22,5
T_4	7	17,5
$N_{0/1}$	28	70
$N_{2/3}$	12	30
Первично-метастатический рак молочной железы	4	10

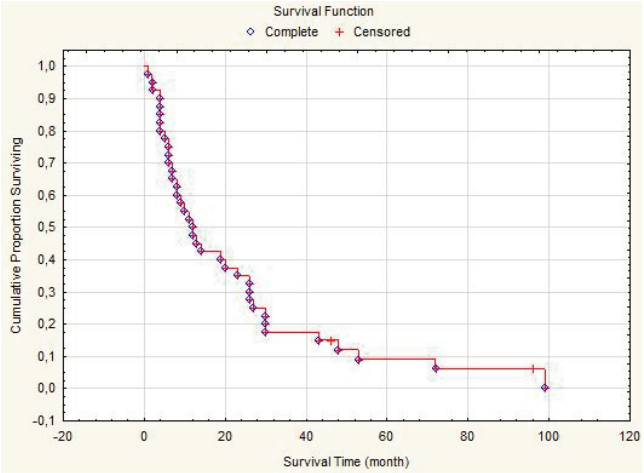


Рис. 1. Продолжительность жизни пациентов раком молочной железы после проведения тотального облучения головного мозга по поводу метастатического поражения (метод Каплан – Мейера)
Fig. 1. Life expectancy of patients with breast cancer after total brain irradiation for metastatic lesions (Kaplan–Meier method)

Использование модели пропорциональных рисков Кокса для выявления зависимости продолжительности жизни после ТО ГМ и некоторых показателей, характеризующих исходную стадию РМЖ или процесс метастазирования (табл. 2), показало, что риск гибели достоверно повышался (HR=3,309; 95 % CI: 1,184 – 9,250, p=0,023) у тех пациентов, у которых временной интервал до рецидива в ГМ составлял не более 24 мес. У таких пациентов медиана продолжительности жизни после ТО составила 9,5 (1,0–96,0) мес и была достоверно ниже (p=0,0136), чем в группе, где аналогичный временной интервал составлял свыше 24 мес – 30 (2,0–99,0) месяцев (рис. 2). Остальные анализируемые признаки не оказывали существенного влияния на продолжительность жизни после ТО при метастатическом поражении ГМ у пациентов РМЖ.

Обсуждение

Неблагоприятными предикторами высокого риска развития метастазов в ГМ у пациентов РМЖ является возраст менее 35 лет, низкая дифференцировка опухоли (grade 3), трижды негативный/HER2 позитивный подтипы

Таблица 2.

Анализ влияния клинических показателей на продолжительность жизни после проведения тотального облучения головного мозга по поводу метастатического поражения при раке молочной железы с использованием модели пропорциональных рисков Кокса
Analysis of the effect of some clinical indicators on life expectancy after total brain irradiation for metastatic lesions in breast cancer using the Cox proportional risks model

Признак	HR	95 % CI	*p* value
Возраст (≤50 лет; >50 лет)	0,905	0,466–1,755	0,767
T (1–2; 3–4)	0,889	0,453–1,743	0,732
N (0–1; 2–3)	0,975	0,480–1,980	0,945
M (0;1)	0,792	0,229–2,741	0,713
Морфологический подтип (люминальный /нелюминальный)	1,450	0,512–4,110	0,485
Количество метастазов ГМ (солитарный /множественные)	1,687	0,737–3,863	0,216
Парез (нет/есть)	1,451	0,5–4,122	0,502
анемия (нет/есть)	1,308	0,475–3,600	0,603
Интервал до 1-го рецидива (>24мес; ≤24мес,)	0,825	0,380–1,790	0,626
Интервал до рецидива в ГМ (>24 мес; ≤ 24мес)	3,309	1,184–9,250	0,023

РМЖ и метастатическое поражение 4 и более лимфоузлов [9]. Возникновение метастазов в ГМ сочетается с резким снижением продолжительности жизни, одной из причин которого считают низкую эффективность лекарственных препаратов, в большинстве своем не проникающих сквозь гематоэнцефалический барьер, что и обусловливает их недостаточный цитотоксический эффект в отношении метастазов вышеуказанной локализации. Причиной снижения продолжительности жизни также является низкая степень мобильности пациентов с метастатическим поражением ГМ, что приводит к оказанию специализированной и/или высокотехнологической помощи в неполном объеме.

В настоящее время ведется активный поиск наиболее эффективных способов лечения метастазов РМЖ в ГМ, среди которых прежде всего следует отметить дистанционную лучевую терапию (ДЛТ). Используют как ТО ГМ, так и стереотаксическую радиохирургию (СТРХ). Последнюю применяют при ограниченном числе метастазов – не более 3–4 очагов и при условии, что их диаметр не превышает 3 см. Преимуществом СТРХ считают низкую степень повреждения когнитивной функции ГМ по сравнению с ТО [17]. В случае применения ТО ГМ достигается более высокая безрецидивная (в ГМ) выживаемость вне зависимости от диаметра метастазов и их числа [7]. После завершения ТО однолетняя выживаемость составляет 25 %, двухлетняя выживаемость – 10 % [6]. В случае выявления олигометстазов ГМ рассматривается возможность использования хирургического лечения. Продолжительность жизни после локального лечения (резекция и ДЛТ) метастатического поражения ГМ не превышает 17 мес. Однолетняя выживаемость составляет 58 %, двухлетняя – 39 % [7].

В настоящем исследовании мы установили достаточно высокие показатели продолжительности жизни (12 мес) и однолетней выживаемости (47,5 %) после ТО у пациентов РМЖ с метастатическим поражения ГМ. Важно отметить, что указанные выше результаты получены у пациентов, большинство из которых имели нелюминальный, другими словами, более агрессивный подтип РМЖ (75 % случаев). Считаем, что данный факт может указывать на высокую эффективность ТО именно в этой группе пациентов.

На продолжительность жизни в нашем исследовании не оказывали существенного влияния такие показатели как возраст пациентов, исходные показатели TNM опухоли и количество метастазов в ГМ. Вместе с тем установлено, что наблюдается достоверно более высокая продолжительность жизни (медиана 30 мес) после ТО ГМ, если временной интервал до метастатического поражения ГМ составлял более 24 мес. Данные зарубежных авторов согласуются с нашими результатами. Так, установлено, что на продолжительность жизни положительно влияет интервал времени до выявления метастазов в ГМ (время с момента манифестации первичного РМЖ до выявления метастатического поражения ГМ), если такой интервал больше 34 мес [6, 10, 15, 16].

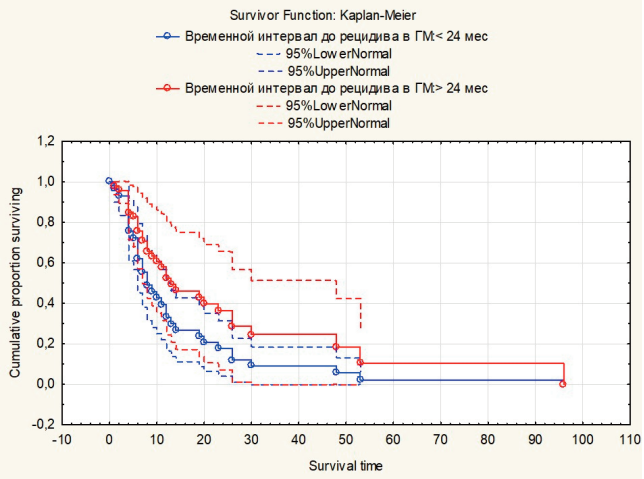


Рис. 2. Временной интервал до метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы и продолжительность жизни после тотального облучения
Fig. 2. Time interval before metastatic brain lesions in breast cancer and life expectancy after total irradiation

В нашем исследовании мы изучали влияние на продолжительность жизни более коротких временных интервалов, а именно: временной интервал до выявления 1-го рецидива (паринхиматозные органы, кости) и временной интервал с момента манифестации 1-го рецидива до метастатического поражения ГМ. Оказалось, что на продолжительность жизни после ТО ГМ оказывал существенное влияние только второй из двух указанных выше интервалов. В литературе публикуются данные о том, что на продолжительность именно этого 2-го временного интервала может оказывать серьезное влияние морфологический подтип РМЖ. Так, Zhang N et al. утверждают, что этот показатель при люминальном подтипе составляет 11 мес, при HER2 подтипе – 9,6 месяцев, при триплнегативном подтипе – 5,5 мес [16]. Мы не обнаружили влияния морфологического подтипа РМЖ на продолжительность жизни после ТО, что само по себе может свидетельствовать только о том, что на временной интервал до появления метастаза в ГМ, а значит и на продолжительность жизни после ТО может оказывать влияние некий иной, пока неизвестный нам фактор. Наиболее вероятным претендентом на роль такого фактора по результатам нашей работы можно считать метастатическое поражение ГМ в рамках 1-го рецидива или выявление метастатического поражения ГМ как единственного признака 1-го рецидива у пациентов РМЖ, обнаруженные у 55 % наших пациентов (в указанной выше клинической ситуации временной интервал до метастатического поражения ГМ был минимальным). Исследования по данному направлению будут продолжены.

В рамках проведенного исследования мы не выявили влияния на продолжительность жизни после ТО ГМ таких показателей физического состояния пациента, как наличие анемии или пареза конечностей. Выраженность указанных выше показателей, которые лежат в основе определения, например, индекса Карновского, сочетается с высокой интенсивностью экстрацеребрального метастазирования или размером метастатических очагов в ГМ. Ряд авторов указывает на то, что такие показатели могут оказывать существенное влияние на продолжительность жизни [15]. Например, публикуются данные о том, что после локального лечения (операция/лучевая терапия) метастатического поражения ГМ именно экстрацеребральное метастазирование чаще, чем прогрессирование в ГМ, является причиной гибели пациентов – в 54,1 % и в 25 % случаев соответственно [7]. Полученные нами данные не противоречат литературным и являются следствием включения в настоящее исследование только тех пациентов, состояние которых соответствовало высокому индексу Карновского – 80 % и более.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что эффективность ТО ГМ у пациентов с метастатическим поражением ГМ при РМЖ наиболее высокая (медиана продолжительности жизни после ТО – 30 мес) в случае, если временной интервал с момента манифестации 1-го рецидива до метастатического поражения ГМ составляет более 24 мес.

Total Brain Irradiation for Metastatic Lesions in Breast Cancer Patients

A.S. Balkanov, V.B. Metelin, I.A. Vasilenko

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow Russia

Contact person: Andrey Sergeevich Balkanov, e-mail: andreybalkanov@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Brain metastasis (BM) has a significant negative impact on the survival of breast cancer patients. An intensive search is underway for a multi-modal approach to identify the most effective methods of treating such patients.

Material and methods: The study included 40 patients with breast cancer who were diagnosed with BM on magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. Total brain irradiation (TBI) up to 30 Gy (3 Gy) was used as the main treatment method. The median age was 48 (31–70) years. In 75 % of cases, a nonluminal subtype of breast cancer was found, in 57.5 % of cases–T_2 breast cancer, in 70 % of cases–N_{0-1}.

Results: The median survival after TBI was 12 months, 6-month survival rate was 70 %, and 12 – month survival rate was 47.5 %. The risk of death was significantly increased (HR=3.309; 95 % CI: 1,184 – 9,250, p=0.023) in patients whose time interval from the manifestation of 1 relapse to BM was ≤24 months. In these patients, the survival was only 9.5 months and was significantly lower (p=0.0136) than in the patients with the same time interval was >24 months – 30 months.

Conclusions: It was found that the effectiveness of total brain irradiation in patients with breast cancer brain metastasis is the highest if the time interval from the moment of manifestation of first relapse to brain metastasis is more than 24 months.

Keyword: *breast cancer, brain metastases, total brain irradiation, time interval to brain metastasis, survival*

For citation: Balkanov AS, Metelin VB, Vasilenko IA. Total Brain Irradiation for Metastatic Lesions in Breast Cancer Patients. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):71–74.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-71-74

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Cheng Y, Yan Y, Gong J, Yang N, Nie S. Trends in Incidence and Mortality of Female Breast Cancer During Transition in Central China. Cancer Manag. Res. 2018;10:6247-6255. doi: 10.2147/CMAR.S182510.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J. Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65;2:87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
3. Lee ES, Jung SY, Kim JY, Kim JJ, Yoo TK, Kim YG, Lee KS, Lee ES, Kim EK, Min JW, Han W, Noh DY, Moon HG. Identifying the Potential Long-Term Survivors among Breast Cancer Patients with Distant Metastasis. Ann. Oncol. 2016;27;5:828-833.
4. Mariotto AB, Zou Z, Zhang F, Howlader N, Kurian AW, Etzioni R. Can We Use Survival Data from Cancer Registries to Learn about Disease Recurrence? The Case of Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018;27;11:1–10. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-1129.
5. Barnhoitz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed (1973-2001) in the Metropolitan Detroit Surveillance System. JCO. 2004;22;14:2865–2872.
6. Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary Breast Cancer Phenotypes Associated with Propensity for Central Nervous System Metastases. Cancer. 2006;107;4:696-704.
7. Bastos DCA, Maldaun MVC, Sawaya R, Suki D, Lang FF, Brown PD, Rao G, Weinberg JS, Prabhu SS. Biological Subtypes and Survival Outcomes in Breast Cancer Patients with Brain Metastases in the Targeted Therapy Era. Neuro-Oncol. Pract. 2018;5;3:161-169. doi: 10.1093/nop/npx033.
8. Brosnan EM, Anders CK. Understanding Patterns of Brain Metastasis in Breast Cancer and Designing Rational Therapeutic Strategies. Ann. Transl. Med. 2018;6;9:163. doi: 10.21037/atm.2018.04.35.
9. Polivka JJr, Kralickova M, Polivka J, Kaiser C, Kuhn W, Golubnitschaja O. Mystery of the Brain Metastatic Disease in Breast Cancer Patients: Improved Patient Stratification, Disease Prediction and Targeted Prevention on the Horizon? EPMA J. 2017;8;2:119-127. doi: 10.1007/s13167-017-0087-5.
10. Berghoff AS, Bargo-Horvath Z, IIhan-Mutlu A, et al. Brain Only Metastatic Breast Cancer Is a Distinct Clinical Entity Characterized by Favorable Median Overall Survival Time and a High Rate of Long-Term Survival. Br. J. Cancer. 2012;107;9:1454–1458.
11. Ibrahim H, Yaroko AA. Palliative External Beam Radiotherapy for Advanced Breast Cancer Patients with Brain Metastasis in the University College Hospital Ibadan. Ann. Afr. Med. 2019;18;3:127-131. doi: 10.4103/aam.aam_42_18.
12. Duchnowska R, Jassem J, Goswami C, et al. Predicting Early Brain Metastases Based on Clinicopathological Factors and Gene Expression Analisis in Advanced HER2-Positive Cancer Patients. J Neuro-Oncol. 2015;122;1:205–216.
13. Banov SM, Galanov AV, Zaitsev AM, Bekyashev AKh, Vetlovana ER, Durgaryan AA. Metastatic Brain Damage, Modern Treatment Standards. Russian Medical Journal. 2017:16.1181-1185 (In Russ.) [Банов С.М., Голанов А.В., Зайцев А.М., Бекяшев А.Х., Ветлована Е.Р., Дургарян А.А. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения // РМЖ. 2017. № 16. С. 1181-1185.].
14. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JPS, Sperduto CM, Lin N, Mehta M. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: an Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients with Brain Metastases. J. Clin. Oncol. 2012;30;4:419–425. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0527.
15. Janssen S, Hansen HC, Dziggel L, Schild SE, Rades D. A New Instrument for Predicting Survival of Patients with Cerebral Metastases From Breast Cancer Developed in a Homogeneously Treated Cohort. Radiol. Oncol. 2019;53;2:219-224. doi: 10.2478/raon-2019-0020.
16. Zhang N, Li Q, Xu B, Yuan P, Ma F, Wang J, Fan Y. Breast Cancer Brain Metastases: Clinical and Prognostic Characteristics of Different Biological Subtypes. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2014;36;9: 697–702.
17. Badiyan SN, Regine WF, Mehta M. Stereotactic Radiosurgery for Treatment of Brain Metastases. J. Oncol. Pract. 2016;12;8:703-712. doi: 10.1200/JOP.2016.012922.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 07.06.2021. Принята к публикации: 20.09.2021.

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: 07.06.2021. Accepted for publication: 20.09.2021.

Н.С. Воротынцева[1], М.В. Гайдукова[2]

СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ УЗИ, КТ И МРТ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ АНГИОМИОЛИПОМЫ ПОЧКИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА ВУНДЕРЛИХА

[1]Курский государственный медицинский университет, Курск
[2]Клиника Эксперт Тверь, Тверь

Контактное лицо: Наталия Сергеевна Воротынцева, e-mail: vorotyntsevans@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ эффективности различных методов лучевого исследования для выявления ангиомиолипом (АМЛ) почек, в том числе при диагностике синдрома Вундерлиха.

Материал и методы: Проведен анализ результатов комплексного лучевого исследования почек 115 пациентов, которым при первичном УЗИ почек был поставлен диагноз очагового образования. Далее из этих 115 человек 47 пациентам выполнена МРТ почек, 60 пациентам – КТ и 8 пациентам комплекс МРТ+КТ, в том числе с контрастированием сосудистого русла.

Результаты и обсуждение: Ангиомиолипома была выявлена по данным УЗИ у 38 (33,0 %) из 115 пациентов, а по данным МРТ и КТ в совокупности – у 27 (23,5 %) пациентов. Совпадение ультразвукового заключения и результатов МРТ и КТ было у 18 пациентов. Следовательно, чувствительность УЗИ при диагностике АМЛ составила при сопоставлении с МРТ – 45 %; при сопоставлении с КТ – 42,8 %, а специфичность – 55 % и 57,1 % соответственно. Достоверными признаками АМЛ при ультразвуковом исследовании были гиперэхогенная однородная структура, четкие ровные контуры образования. Округлая форма образования является статистически недостоверным признаком. Статистически достоверными признаками АМЛ при магнитно-резонансной томографии являются неоднородность структуры, неоднородно гиперинтенсивный МР-сигнал по T_1 ВИ и неоднородно гипоинтесивный по T_2 ВИ, всегда однородно гипоинтенсивный по T_1 Fs / T_2 Fs, с четкой гипоинтенсивной границей между образованием и паренхимой почки по T_1 ВИ в противофазе. Достоверным признаком АМЛ при рентгеновской томографии является неоднородная структура образования с неоднородной рентгеновской плотностью.

Заключение: Ультразвуковая диагностика необходима для скрининга патологии почек, в то время как КТ и МРТ имеют бóльшую чувствительность и специфичность для определения природы очагового образования. При развитии синдрома Вундерлиха комплекс лучевых методов исследования, включающий УЗИ, МРТ и КТ, позволяет провести диагностику причины кровоизлияния, а также получить полную диагностическую информацию, необходимую хирургу для планирования лечения.

Ключевые слова: *ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография, рентгеновская компьютерная томография, ангиомиолипома почки, синдром Вундерлиха*

Для цитирования: Воротынцева Н.С., Гайдукова М.В. Сопоставление результатов УЗИ, КТ и МРТ при диагностике ангиомиолипомы почки, в том числе осложнившейся развитием синдрома Вундерлиха //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021.Т.66. №6. С. 75–80

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-75-80

Введение

Ангиомиолипома (АМЛ) – доброкачественная гамартома, состоящая из жирового, гладкомышечного и сосудистого компонентов, в различных соотношениях [1]. Выделяют два различных гистологических подтипа: классическая АМЛ и эпителиоидно-клеточная АМЛ. Также их классифицируют по наличию связи с туберозным склерозом (ТС): ТС-ассоциированную и спорадическую формы. ТС-ассоциированные формы составляют около 20 % всех случаев АМЛ [2]. Ангиомиолипома, развившаяся на фоне туберозного склероза, и носящая название синдрома Бурневиля–Прингла, является врожденным заболеванием и характеризуется наличием множества АМЛ в почках. Мышечный компонент опухоли имеет большое количество сосудов, которые растут медленнее, чем растет опухоль, не имеют полноценно сформированных стенок, склонны к истончению и разрывам. Следовательно, разрыв такой формы АМЛ нередко сопровождается кровоизлиянием. Это осложнение пропорционально размеру опухоли и степени ангиогенного компонента [3]. Опухоли почек как возможные причины кровоизлияний, представляют собой многочисленную группу различных по морфологии новообразований, следовательно, дифференциальную диагностику АМЛ проводят, прежде всего, с раком почки, а также с доброкачественными новообразованиями, такими как онкоцитома и светлоклеточная аденома [4].

Синдром Вундерлиха – это спонтанное, нетравматическое почечное кровоизлияние, ограниченное субкапсулярным и перирональным пространством. Наиболее частая причина синдрома Вундерлиха – гиперваскулярное образование почки; при этом АМЛ и карцинома почки являются наиболее распространенными причинами развития этого синдрома [5]. Другими источниками развития данного состояния могут быть сосудистые заболевания, такие как васкулиты (наиболее часто – узелковый полиартериит), аневризма почечной артерии, артериовенозные мальформации и свищи, венозный тромбоз, а также инфекционно-воспалительные заболевания почек и нарушения процессов коагуляции [6]. Классическими симптомами развития синдрома Вундерлиха являются боль в боку или поясничной области, гиповолемический шок, наличие образования в забрюшинном пространстве, а также возможна гематурия. Менее распространенные симптомы – это тошнота, рвота, лихорадка и анемия [7]. Синдром Вундерлиха – потенциальное фатальное осложнение АМЛ, и его следует лечить быстро и агрессивно. Тактика ведения пациентов с угрожающими разрывами АМЛ зависит от точной и своевременной диагностики [8].

Считается, что ангиомиолипома имеет характерные черты, выявляемые при лучевых методах обследования, на основании которых можно без труда поставить диагноз [9]. Однако выполненное нами сопоставление данных различных методов лучевого исследования показало, что дифференциальная диагностика данного вида опухоли почек может быть весьма сложной.

Целью нашей работы являлся анализ эффективности различных методов лучевого исследования в выявлении АМЛ почек, в том числе осложненных развитием синдрома Вундерлиха.

Таблица 1

Распределение по полу и возрасту пациентов с выявленными по результатам УЗИ очаговыми образованиями почек (n=115 *p*<0,01)
Distribution by sex and age of patients with focal kidney lesions revealed by ultrasound (n = 115 *p* <0.01)

Возраст в годах	До 20		21–30		31–40		41–50		51–60		61–70		71–80		Старше 80		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Муж	0	0	0	0	5	4,3	3	2,6	14	12,2	13	11,3	2	1,7	2	1,7	39	33,9
Жен	1	0,9	2	1,7	7	6,1	5	4,3	27	23,5	25	21,7	8	6,9	1	0,9	76	66,1
Итого	1	0,9	2	1,7	12	10,4	8	6,9	41	35,7	38	33,0	10	8,6	3	2,6	115	100

Материал и методы

Проведен анализ результатов комплексного лучевого исследования почек 677 пациентов, направленных в клинико-диагностический центр «Клиника Эксперт Тверь» за период с 2015 по 2018 г.г. с целью исключения патологии мочевыделительной системы. Первичный лучевой скрининг заключался в УЗИ почек с применением доплерографии, которое в последующем, при выявлении очаговых образований, дополнялось МРТ почек и/ или МСРКТ мочевыделительной системы. Контрастирование сосудистого русла применялось при необходимости дифференцировать доброкачественные новообразования с раком почки. По данным УЗИ солидные очаговые образования почек были выявлены у 115 (16,9 %) из 677 обследованных пациентов. Распределение этих пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Из табл.1 следует, что количество женщин было в два раза больше чем мужчин, а средний возраст составил у мужчин и у женщин 57,9 лет.

Клинические проявления патологии почек имели место у 63 (54,8 %) из 115 пациентов. Так, 44 (38,2 %) человека указывали на боли в животе и пояснице, 15 (13,0 %) – на макро- и (или) микрогематурию, 23 (20,0 %) – предъявляли жалобы на гипертоническую болезнь. Изменения в анализе мочи: высокое содержания эпителия в моче были у 3 (2,6 %) пациентов; повышение плотности мочи – у 2 (1,7 %); белок в моче – у 5 (4,3 %), лейкоцитурия – у 5 (4,3 %), оксалатурия – у 2 (1,7 %) пациентов; бактериурия – у 1 (0,9 %) и глюкозурия у 1 (0,9 %) пациента. В зависимости от выполненного комплекса лучевых исследований 115 пациентов с очаговыми новообразованиями почек были разделены на три группы. Первую (I) группу составили 47 (40,9 %) пациентов, которым были выполнены УЗИ и МРТ почек, вторую (II) группу – 60 (52,2 %) пациентов, которым выполнялись УЗИ и МСРКТ и третью (III) группу – 8 (6,9 %) пациентов, которым были выполнены все три метода лучевого исследования (УЗИ + МРТ +РКТ).

Ультразвуковое сканирование выполнялось на аппаратах SonoScape и PhilipsHD15, конвексным и линейными датчиками с частотой более 3,5 и более МГц. Всего проведено 189 исследований мочевыделительной системы.

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) проводилась на 64-срезовом компьютерном томографе фирмы Siemens как с внутривенным контрастированием, так и без него. Параметры РКТ-исследования во всех случаях были стандартными: напряжение на трубке 120 кВ, шаг томографа от 1 мм, питч 1–1,5, матрица 512×512, коллимация 64×0,6. При измерении плотности очагового образования определялась плотность гомогенных участков. Область интереса (ROI) выбиралась с использованием сплайнового контура как приблизительно $^3/_4$ – $^4/_5$ площади этого участка, но не менее 10мм². Всего выполнено 72 КТ мочевыделительной системы, в том числе 50 с контрастированием сосудистого русла внутривенным болюсным введением контрастного вещества с содержанием йода 300-400 мг/мл, автоматическим инъектором в количестве 80–100 мл со скоростью 3–4 мл/с.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнялась на резистивных магнитно-резонансных томографах Magnetom фирмы Siemens и Intera фирмы Philips с магнитной мндукцией 1,0 и 1,5 тесла, как с внутривенным контрастированием, так и без него. МРТ-исследования почек осуществляли с помощью гибкой поверхностной катушки, которая оборачивалась вокруг брюшной полости. Во всех случаях исследование проводилось по стандартизированным протоколам, включающим T_2 и T_1 ВИ, в том числе с подавлением МР-сигнала от жировой ткани (T_1 Fs, T_2 Fs), DWI, а также T_1 — inn-oph-phase, которое дополнялось динамическим в/венным контрастированием с выполнением T_1 и T_1 Fs. Расчет количества контрастного вещества производился в зависимости от массы тела пациента и составлял 0,2 ммоль/кг гадолиний-содержащего препарата. Всего выполнено 57 МРТ почек, в том числе 33 с контрастированием сосудистого русла. Контрастирование сосудистого русла при МРТ и КТ не выполнялось при наличии аллергической реакции или добровольного отказа пациента от контрастирования.

При статистической обработке результатов применялись тесты на нормальность Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. Различия в группах оценивались с помощью t-критерия Стьюдента и критерия согласия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

При ультразвуковом исследовании 115 пациентов с очаговыми образованиями почек АМЛ была диагностирована в 38 (33 %) случаях. По результатам МРТ и КТ диагноз АМЛ был поставлен у 27 (23,5 %) из 115 пациентов с очаговыми образованиями почек. При сопоставлении данных УЗИ с результатами МРТ, КТ и МРТ+КТ совпадение диагнозов ангиомиолипомы было констатировано у 18 пациентов.

При сопоставлении данных различных методов лучевого исследования было выявлено, что в первой группе (I) по данным УЗИ АМЛ диагностирована у 17 человек, а по данным МРТ – у 15 пациентов, при этом совпадение диагнозов было у 9 человек. Следовательно, чувствительность УЗИ по сравнению с МРТ при диагностике АМЛ составила 45 %, специфичность – 55 %.

Во второй группе (II) поданным УЗИ АМЛ была диагностирована у 18 человек, а по данным КТ – у 11 пациентов, при этом совпадение диагнозов было у 9 человек. Следовательно, чувствительность УЗИ по сравнению с КТ при диагностике АМЛ составила 42,8 %, а специфичность – 57,1 %.

В третьей группе (III) по данным УЗИ из 8 пациентов АМЛ диагностирована у 3 человек, а по данным комплексного МРТ и КТ исследования – у одного пациента. Совпадения диагнозов не было.

Диагностированные по данным МРТ и КТ ангиомиолипомы в 26 (96,3 %) из 27 случаев имели спорадическую (изолированную) форму и выявлялись в основном у женщин – в 24 (88,9 %) из 27 случаев.

Проведя анализ результатов ультразвукового исследования, данных МРТ и КТ, мы выявили следующее:

В первой группе (47 человек) из 15 пациентов, у которых по данным МРТ была выявлена АМЛ, диагноз совпал с результатами УЗИ у 9 пациентов. Все они были женщинами, и их средний возраст составил 48,7 лет. В остальных случаях: у 14 (29,8 %) выявлен рак почки, у 2 человек – липома, в 1 случае – фиброма, в 3 – кисты и в

1 случае – фиброзно-рубцовые изменения. У 7 (14,9 %) пациентов по данным МРТ патологии найдено не было. У 4 (8,5 %) из 47 пациентов по результатам МРТ не был получен однозначный ответ, который позволил бы верифицировать патологическое образование в почке.

Во второй группе (60 человек) из 11 пациентов, у которых по данным МСРКТ была выявлена АМЛ, диагноз совпал с результатами УЗИ также у 9 пациентов (в том числе имело место сочетание АМЛ с раком почки у 1 пациента, не диагностированным при УЗИ). Из них было 7 женщин и 2 мужчин, и средний возраст составил 59,8 лет. В остальных случаях у 32 (53,3 %) пациентов выявлен рак почки, в 3 случаях – липома и в 3 – кисты; у 2 пациентов – аденома почки. У 7 пациентов по данным КТ очаговые образования не были обнаружены, а у 1 пациента имел место локальный фиброз паренхимы почки. Сомнительные результаты КТ по определению характера патологического образования в 1 случае.

В третьей группе из 8 пациентов, которым был выполнен комплекс УЗИ+МРТ+КТ диагноз АМЛ, выставленный по данным УЗИ, подтвержден не был. В одном случае дифференцировка паренхимы обеих почек была полностью нарушена, вследствие наличия множественных АМЛ – синдром Бурневиля–Прингля; при этом у данного пациента по результатам УЗИ предполагали двусторонний рак почек. У 2 пациентов патологических очаговых образований почек выявлено не было; у 1 пациента КТ выявила липому, МРТ – кисту, в то время как по данным УЗИ у этих 3 пациентов был выставлен диагноз АМЛ. У 1 пациента рак почки, выявленный при УЗИ, подтвердился и на МРТ и по данным МСРКТ. Еще у двух пациентов по данным МРТ и РКТ выявлен рак почки, который не был диагностирован при УЗИ. В 1 случае рак почки, выявленный по результатам УЗИ, подтвердился на МРТ, но по данным КТ других образований, кроме кист, выявлено не было. Результаты лучевого исследования 115 пациентов представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что количество выявленных АМЛ по данным УЗИ было почти в два раза меньше, чем рака; по данным МРТ количество АМЛ и рака почки сопоставимо, а по данным КТ рак почки диагностировался в три раза чаще, чем АМЛ.

В результате сопоставление данных УЗИ, МРТ и РКТ показало, что из 38 случаев диагностированных эхографически ангиомиолипом подтвердилось 18 (47,4 %). Следует отметить, что у этих 18 пациентов было выявлено 22 АМЛ, 14 (63,6 %) из которых были единичными, а также располагались в правой почке.

При УЗИ ангиомиолипомы в 9 (41 %) из 22 случаев выявлялись в верхнем сегменте почки, в 8 (36,3 %) – в нижнем сегменте и в 5 (22,7 %) случаях в среднем сегменте паренхимы. Во всех случаях АМЛ имели размеры до 3,0 см, однородную эхоструктуру и высокую эхогенность. При этом в 17 (77,3 %) из 22 случаев имели округлую форму и в 21 (95,5 %) случае четкие, ровные контуры. Количество выявленных при МРТ и КТ очаговых образований, квалифицированных как АМЛ, было различным. Так, по данным МРТ (в том числе, когда выполнялось МРТ+КТ) у 16 пациентов была выявлена 31 АМЛ, а по данным КТ (в том числе, когда выполнялось МРТ+КТ) – у 12 пациентов – 30 АМЛ.

При МРТ ангиомиолипомы в 17 (54,8 %) из 31 случая локализовались в области латерального отдела паренхимы, в 8 (25,8 %) случаях – в нижнем полюсе, и в 6 (19,4 %) случаях в верхнем сегменте почки. Размеры опухоли более 3,0 см имели место в 6 (19,4 %,) из 31 случая, то есть выходили за пределы паренхимы. АМЛ в 21 (67,7 %) случае была неоднородной структуры, а в 17 (54,8 %) случаях имела неправильную форму, нечеткие и неровные контуры, но при этом имела четкое отграничение от паренхимы почки на T_1-in-off.

При КТ ангиомиолипома в трети случаев локализовалось в верхнем полюсе почки и имела размеры до 1,0 см; в 13 (43,3 %) из 30 случаев была размерами от 1,0 до 3,0 см и располагалась в области латерального полюса; в 7 (23,3 %) случаях обнаруживалась в нижнем сегменте почки и выходила за ее контуры, т.к. размеры образования превышали 3,0 см. При этом образования в половине случаев имели нечеткие неровные контуры и в 17 (56,7 %) из 30 случаев имели неправильную форму. Неоднородная изогиподенсная структура АМЛ, с плотностью по шкале HU от –110 до –40 единиц, имела место в 25 (83,3 %) случаях. Кальцинаты выявлены в одном случае (3,3 %).

Таблица 2

Результаты лучевого исследования пациентов с очаговыми образованиями в почках (n=115)
Results of radiological examination of patients with focal lesions in the kidneys (n = 115)

	Нозология	УЗИ	МРТ	КТ
1	Ангиомиолипома	34	15+1	10+1
2	Ангиомиолипома+рак	4	0	1
3	Рак почки	65	14+4	32+3
4	Фиброма	0	1	0
5	Фиброзно-рубцовые изменения	1	1	1
6	Без патологии	5	7+2	7+2
7	Сомнительный диагноз	4	4	1
8	Липома	0	2	3+1
9	Киста	1	3+1	3+1
10	Аденома	1		2
	ИТОГО	115	47+8	60+8

Клинический случай

Пациентка К., 31 год, 02.06.2017 г., обратилась в клинико-диагностический центр с жалобами на боли в правом боку в течение двух дней. При УЗИ органов забрюшинного пространства, выполненного на ультразвуковой системе SONOACE X8, в проекции обеих почек определялись кистозно-солидные образования, с неровными четкими контурами и с интенсивным паренхиматозным кровотоком. Кортико-медуллярная дифференцировка и дифференцировка паренхима–почечный синус не определялись. Ультразвуковая картина почек представлена на рис. 1. Далее для более детального обследования пациентке была выполнена МРТ на томографе MAGNETOM фирмы Siemens, с магнитной индукцией 1,5 Тл. На серии МР-томограмм забрюшинного пространства до и после в/венного контрастного усиления определялась мелко- и крупноузловая трансформация паренхимы обеих почек с их увеличением (размеры правой почки – 6,1×7,6×12,7 см.; левой почки – 11,7×8,6×13,9 см). МРТ картина представлена на рис. 2 в, г. ЧЛС обеих почек деформирована,

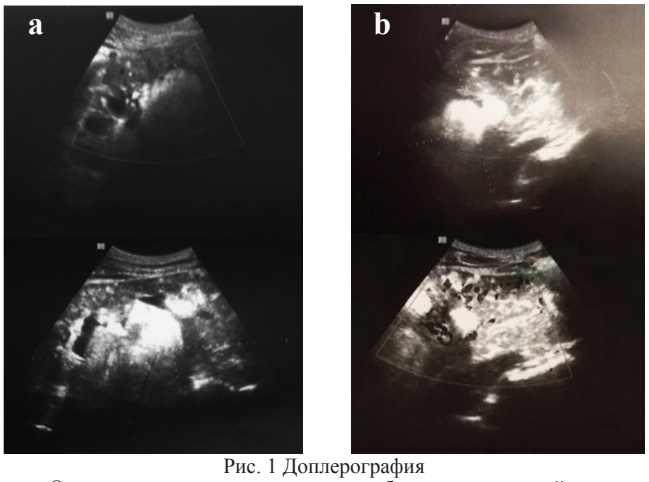


Рис. 1 Доплерография
a – Определяется кровоток в очаговых образованиях правой почки.
b – Определяется кровоток в очаговых образованиях левой почки.
Fig. 1 Doppler
a – The blood flow in the focal formations of the right kidney is determined.
b – The blood flow in the focal formations of the left kidney is determined.

мочеточники на уровне визуализации не расширены. Сосудистая ножка правой и левой почек сдавлены субкапсулярными узлами на уровне ворот, явной инвазии не отмечено. При контрастировании выявлены множественные патологические нодулярные образования почек, неоднородно накапливающие контрастный препарат. Отмечен выраженный отек с геморрагическим пропитыванием паранефральной клетчатки, с распространением и охватом межкишечной клетчатки справа, вплоть до подвздошной области и таза. Забрюшинные лимфоузлы не дифференцированы. Незначительное количество плеврального выпота справа.

Заключение: МРТ-картина множественных объемных образований обеих почек (учитывая сигнальные характеристики и форму, более соответствуют АМЛ), паранефрального отека и геморрагического пропитывания паранефральной клетчатки справа (синдром Вундерлиха).

После проведения МРТ пациентка была госпитализирована в областную клиническую больницу для дообследования и определения тактики лечения. К моменту госпитализации общее состояние пациентки было средней степени тяжести; отмечалась гипотония. При госпитализации была выполнена рентгеновская компьютерная томография на 16-срезовом компьютерном томографе Optima. Данные РКТ представлены на рис. 2 a, b. Контрастирование не проводилось ввиду тяжести состояния пациентки. КТ почек от 03.06.2017г.: разрыв АМЛ правой почки, с отеком и геморрагическим пропитыванием паранефральной клетчатки справа. Множественные АМЛ обеих почек, с интра- и экстраренальным распространением. Самое крупное образование исходит из среднего сегмента правой почки, имеет большой экстраренальный компонент, размерами до 72×75×93 мм. Кортико-медуллярная дифференцировка сглажена. ЧЛС деформирована, в ее просвете определяется остаточный парамагнитный контрастный препарат.

На основании данных проведенного комплексного лучевого исследования и ввиду развития осложнений пациентке было проведено экстренное оперативное вмешательство. Интраоперационно подтверждено наличие множественных АМЛ обеих почек, с разрывом одной из них в правой почке и развитием синдрома Вундерлиха.

С целью динамического наблюдения и оценки эффективности лечения 29.01.2018 г. была выполнена контрольная КТ с болюсным в/венным контрастированием. Результат: почки расположены в типичном месте, правая обычных размеров, левая увеличена в размерах, деформированы. Во всех сегментах правой почки сохраняются средних размеров образования жировой плотности с умеренно выраженным стромальным компонентом. АМЛ правой почки, выявленная при предыдущем КТ-исследовании, не определяется – оперативно удалена. Признаков отека паранефральной клетчатки не выявлено. Во всех сегментах левой почки выявлены множественные АМЛ с интра- и экстраренальным распространением. Максимальный размер АМЛ в паренхиме левой почки 41×73×67 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечается увеличение в размерах некоторых АМЛ левой почки. Данные контрольного КТ-исследования представлены на рис. 3.

Несмотря на обширный характер поражения паренхимы почек, в данном клиническом наблюдении почечная функция не пострадала. Представленное клиническое наблюдение – пример своевременной и точной диагностики развития серьезного осложнения АМЛ и благоприятного исхода оперативного вмешательства.

Обсуждение

Несмотря на то, что АМЛ не является редкой патологией, в клинической практике чаще всего это случайная находка. По нашим данным, это связано в половине

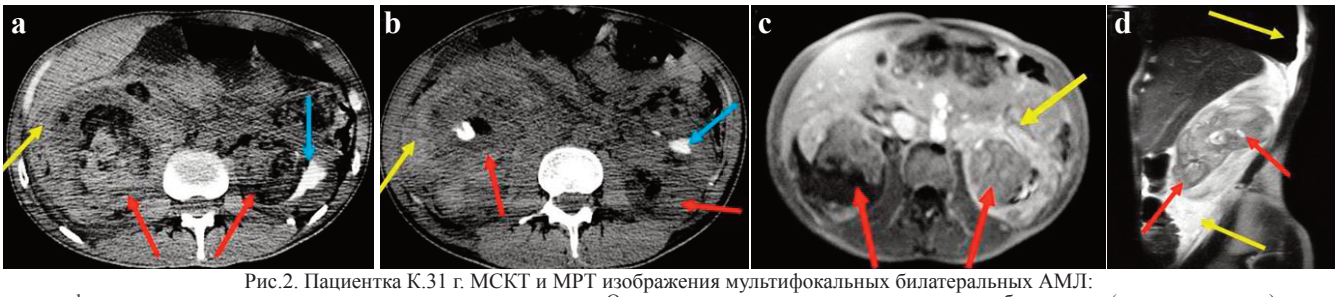


Рис.2. Пациентка К.31 г. МСКТ и МРТ изображения мультифокальных билатеральных АМЛ:
a, b – аксиальная реконструкция компьютерных томограмм. Определяются крупные жиросодержащие образования (красные стрелки), распространяющиеся в интра- и параренакьное пространство, с отеком паранефральной клетчатки справа (желтые стрелки), деформирующие ЧЛС, в которых выявлен остаточный парамагнетик (голубые стрелки); c – аксиальная проекция МРТ с в/венным контрастированием. На фоне сохраненной почечной паренхимы (желтая стрелка) определяются образования, слабонакапливающие парамагнетик (красные стрелки). d – сагиттальная проекция магнитно-резонансной томограммы. Мультифокальные АМЛ правой почки с интра- и экстраренальным распространением (красные стрелки), отеком паранефральной клетчатки справа и правосторонним плевральным выпотом (желтые стрелки)

Fig.2. Patient K. 31, MSCT and MRI images of multifocal bilateral RAML:
a, b – axial reconstruction of computed tomograms. Large fat-containing formations (red arrows) are identified, spreading into the intra- and pararenac space, with edema of the perinephric tissue on the right (yellow arrows), deforming the PCS, in which a residual paramagnet is detected (blue arrows); c – axial projection of MRI with intravenous contrast enhancement. Against the background of preserved renal parenchyma (yellow arrow) formations that weakly accumulate paramagnet are determined (red arrows); d – sagittal projection of magnetic resonance imaging. Multifocal AML of the right kidney with intra- and extrarenal spread (red arrows), edema of the perinephric tissue on the right, and right-sided pleural effusion (yellow arrows)

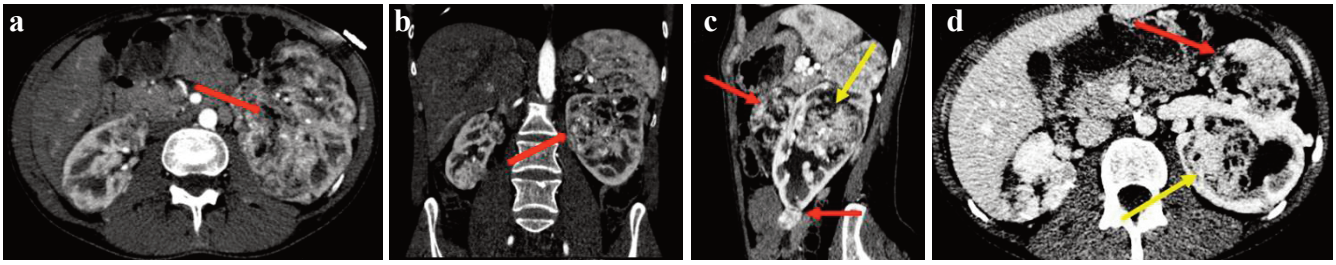


Рис.3. Пациентка К. 31 г. Контрольное МСКТ исследование. Мультифокальные АМЛ с интраренальным (желтые стрелки) и экстраренальным (красные стрелки) расположением. Отек паранефральной клетчатки справа не визуализируется.
a, b, c – кортико-медуллярная фаза контрастирования, d –- нефрографическая фаза контрастирования

Fig.3. Patient K. 31, Control MSCT study. Multifocal RAML with intrarenal (yellow arrows) and extrarenal (red arrows) location. Edema of perirenal tissue on the right is not visualized.
a, b, c – cortical-medullary contrasting phase, d – nephrographic contrasting phase

случаев с бессимптомным течением заболевания – только 11 из 27 пациентов имели клинические проявления почечной патологии. Обычно АМЛ выявляются случайно при ультразвуковом исследовании органов живота во время профилактического осмотра, и имеют, как правило, малые размеры. Такие пациенты наблюдаются в динамике, поскольку считается, что АМЛ имеют низкий риск осложнений [9]. По мнению большинства авторов, образования крупных размеров встречаются относительно редко и вызывают трудности как при дифференциальной диагностике, так и при выборе метода лечения [10]. Наши исследования 27 пациентов, у которых была диагностирована 61 ангиомиолипома, показали, что крупные опухоли с диаметром более 3,0 см, составили 21,3 % наблюдений, то есть не были редкой патологией. Кроме этого, у одного из 27 пациентов, или в 3,7 % случаев, развилось тяжелое осложнение заболевания в виде синдрома Вундерлиха.

Сопоставление результатов ультразвукового исследования почек, МРТ, КТ и МРТ+КТ, показавшее низкую чувствительность и специфичность эхографии для диагностики АМЛ, по нашему мнению связано с отсутствием статистически выверенных ультразвуковых симптомов данного заболевания. Большие опухоли, составляющие более 20 % случаев АМЛ и не имеющие классических ультразвуковых признаков, таких как «круглая или овальная форма» обычно расценивались специалистами УЗД как злокачественные опухоли почек. Рентгеновская компьютерная томография показала, что округлую или овальную форму имели 13 (43,3 %) из 30 АМЛ, в остальных 17 (56,7 %) случаях форма новообразований была неправильной. Практически аналогичные данные показала и МРТ. Признак четких, ровных контуров образования, который рассматривается большинством ультразвуковых диагностов как признак доброкачественности патологического новообразования, также оказался недостоверным при сопоставлении УЗИ, МРТ и КТ. По данным КТ, четкие и ровные контуры имели 15 (50 %) из 30 АМЛ, а по данным МРТ – в 16 (51,6 %) из 31 наблюдения АМЛ имели нечеткие контуры. Это же подтверждалось отсутствием отграничения опухоли от паренхимы почки по данным МРТ в 14 (45,2 %) случаях. Все перечисленные причины стали основанием как для гипердиагностики АМЛ при эхографии, так и ложных заключений, когда доброкачественное новообразование расценивалось как рак почки.

К сожалению, доплерография при УЗИ почек не внесла ясности в визуальную картину, поскольку гиперваскуляризация характерна как для доброкачественных (АМЛ), так и для злокачественных опухолей. В то же время опухоли почек, представленные в приведенном нами клиническом наблюдении, по своим характеристикам (очень крупные образования, с жировым компонентом, деформирующие паренхиму и синус почки, с наличием кровоизлияний) могли быть расценены признаки как почечно-клеточного рака, так и липосаркомы, однако билатеральный и мультифокальный характер роста позволили исключить злокачественные опухоли, на что указывает и ряд авторов [2].

Учитывая сложность диагностики и дифференциальной диагностики АМЛ почки, и исходя из изложенного выше, мы считаем, что при размере данной доброкачественной опухоли (опухолей) 3 см и более ультразвуковое исследование, должно дополняться МРТ и/или КТ. Контрольное комплексное лучевое исследование, включающее УЗИ и МРТ или УЗИ и КТ, должно проводиться через 6 мес после первичной диагностики АМЛ. При сомнительных результатах комплексного лучевого исследования, когда невозможно однозначно отнести патологическое образование к доброкачественной опухоли, лучевое исследование следует повторить через 3 мес после первичной диагностики или решать с онкологом вопрос о лечебно-диагностической тактике. В случае крупных (более 4,0 см) или множественных образований, а также при выраженной симптоматической картине, риске разрыва, возникновении других осложнений и при подозрении на злокачественность чаще всего рекомендуется хирургическое лечение. На сегодняшний день существуют различные виды лечения АМЛ почки: хирургическое – резекция почки, нефрэктомия, а также малоинвазивные методы, включающие ангиоэмболизацию почечных сосудов, крио- и радиочастотную абляцию, лапароскопическую резекцию и консервативное лечение. Объем и вид оперативного лечения зависят от характера поражения почечной паренхимы [8]. Однако лечебная тактика при АМЛ формируется прежде всего на основании комплексного лучевого исследования, включающего УЗИ и высокотехнологичные методы исследования, такие как МРТ, КТ и МРТ+КТ с использованием контрастирования сосудистого русла почек.

Выводы

1. АМЛ встречаются преимущественно у женщин в возрасте от 50 до 70 лет.
2. По результатам УЗИ, МРТ и КТ в 96,3 % случаев выявляется спорадическая (изолированная) форма АМЛ в виде как единичных, так и множественных образований.
3. Ультразвуковое исследование почек с целью выявления очаговых образований может применяться только в качестве скрининга, поскольку чувствительность УЗИ при диагностике АМЛ составляет при сопоставлении с МРТ 45 %, при сопоставлении с КТ – 42,8 %, а специфичность составляет 55 % и 57,1 % соответственно.
4. Сопоставление данных УЗИ с результатами МРТ и КТ при дифференциальной диагностике АМЛ и рака почки показало, что ультразвуковые признаки злокачественности патологического новообразования почки, такие как неправильная форма, нечеткие и неровные контуры, неоднородная эхогенность и эхоструктура являются статистически недостоверными.
5. Спорадическое кровоизлияние в почках (синдром Вундерлиха) достоверно диагностируется при комплексном лучевом исследовании, включающем УЗИ, МРТ и КТ с контрастированием сосудистого русла.

Практические рекомендации

1. Для скрининга, диагностики и дальнейшего динамического наблюдения АМЛ необходимо применять традиционное УЗИ. Скрининг новообразований почек должны проходить в первую очередь женщины в возрастной группе от 50 до 70 лет.
2. При размерах образования почки менее 1 см, требующего дополнительного инструментального обследования, следует отдавать предпочтение КТ, ввиду возможности построения тонкосрезовых реконструкций.
3. При размере АМЛ 3 см и более ультразвуковое исследование должно дополняться МРТ и/или КТ с контрастированием сосудистого русла. В случае крупных (более 4,0 см) или множественных образований, а также при выраженной симптоматической картине, риске разрыва, возникновении других осложнений и при подозрении на злокачественность рекомендуется хирургическое лечение.
4. Контрольное комплексное лучевое исследование, включающее УЗИ и МРТ или УЗИ и КТ, должно проводиться через 6 месяцев после первичной диагностики АМЛ. При сомнительных результатах комплексного лучевого исследования, когда невозможно однозначно отнести патологическое образование к доброкачественной опухоли, лучевое исследование следует повторить через 3 мес. после первичной диагностики или решать с онкологом вопрос о лечебно-диагностической тактике.

The Comparison of the Results of Ultrasound, CT and MRI in the Diagnosis of Angiomyolipoma Kidneys, Including Complicated by Development of the Syndrome Wunderlich

N.S. Vorotyntseva[1], M.V. Gaidukova[2]

[1]Kursk State Medical University, Kursk, Russia.
[2]Clinic Expert Tver, Tver, Russia

Contact person: Natalia Sergeevna Vorotyntseva, e-mail: vorotyntsevans@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Analysis the effectiveness of various methods of radiation studies for the detection of renal angiomyolipomas (RAMLs), including the diagnosis of Wunderlich syndrome.

Material and methods: The analysis of the results of a comprehensive radiation study of the kidneys of 115 patients who were diagnosed with focal formation in primary renal ultrasound was carried out. Further, of those 115 people, 47 patients underwent MRI of the kidneys, 60 patients – CT and 8 patients complex MRI+CT, including contrast-enhanced vasculature.

Results and discussion: Angiomyolipoma was detected by ultrasound in 38 (33.0 %) of 115 patients, and according to MRI and CT in total in 27 (23.5 %) patients. Coincidence of ultrasound findings and MRI and CT results was in 18 patients. Consequently, the sensitivity of ultrasound in the diagnosis of RAML was compared with MRI – 45 %; when compared with CT – 42.8 %, and specificity – 55 % and 57.1 %, respectively. Reliable signs of RAML in ultrasound were hyperechogenic homogeneous structure, clear smooth contours of the formation. The rounded form of education is statistically unreliable. Statistically significant characteristics of RAML in magnetic resonance imaging are heterogeneous structure, heterogeneous hyperintense MR-signal on T_1 and heterogeneously hypointensity on T_2-weighted images, always uniformly hypo-Fs for T_1 / T_2 Fs, with hypo clear boundary between education and renal parenchyma on T_1 in the opp phase. Reliable signs of RAML with CT are non-uniform structure of education, with non-uniform x-ray density.

Conclusion: Ultrasound diagnosis is necessary for screening kidney disease, while CT and MRI have greater sensitivity and specificity to determine the nature of focal formation. With the development of Wunderlich's syndrome, a complex of radiological methods, including ultrasound, MRI and CT, allows to diagnose the cause of hemorrhage, as well as to obtain complete diagnostic information necessary for the surgeon to plan treatment.

Keywords: *benign tumors, CT, kidney, MRI, renal neoplasms, sonography, angiomyolipoma. Wunderlich's syndrome*

For citation: Vorotyntseva NS, Gaidukov MV. The Comparison of the Results of Ultrasound, CT and MRI in the Diagnosis of Angiomyolipoma Kidneys, Including Complicated by Development of the Syndrome Wunderlich. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):75–80.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-75-80

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Eble J.N. Angiomyolipoma of the Kidney // Semin. Diagn. Pathol. 1998. No. 15. P. 21–40.
2. Sparks D., Chase D., Thomas D., et al. The Wunderlich's Syndrome Secondary to Massive Bilateral Angiomyolipomas Associated with Advanced Tuberous Sclerosis // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2011. V.22. No. 3. P. 534-537.
3. Kyo C., Won-Tae K., Won-Sik H., et al. Trends of Presentation and Clinical Outcome of Treated Renal Angiomyolipoma. Yonsei Med. J. 2010. V.51. No. 5. P. 728–734.
4. Аляев Ю.Г., Шпоть Е.В., Мосякова К.М. Наблюдение из практики: лечение ангиомиолипомы почки спорадического генеза // РМЖ. 2016. No 8. С. 495–497.
5. Ahmad M., Arora M., Reddu R., Rizvi I. Wunderlich's Syndrome (Spontaneous Renal Haemorrhage) // BMJ Case Reports. 2012. V.2012. P. bcr2012006280. doi:10.1136/bcr-2012-006280.
6. Katabathina V.S., Katre R., Prasad S.R., et-al. Wunderlich Syndrome: Cross-Sectional Imaging Review // J. Comput Assist Tomogr. 2011. V.35, No. 4. P. 425-433.
7. Santos S.C., Duarte L., Valério F., Constantino J., Pereira J., Casimiro C. Wunderlich's Syndrome, or Spontaneous Retroperitoneal Hemorrhage, in a Patient with Tuberous Sclerosis and Bilateral Renal Angiomyolipoma // The American Journal of Case Reports. 2017. No. 18. P. 1309-1314. doi:10.12659/AJCR.905975.
8. Moratalla M.B. Wunderlich's Syndrome Due to Spontaneous Rupture of Large Bilateral Angiomyolipomas // Emergency Medicine Journal. 2009. No. 26. P. 72.
9. Круцкевич А.О. Ангиомиолипомы: современные представления и клинические наблюдения // Медицинская визуализация / Под ред. Круцкевич А.О., Шейх Ж.В. 2014. № 2. С. 81-89.
10. Корчагин О.Ю., Нечипоренко Н.А. Тактика ведения больных с ангиомиолипомой почки // Журнал ГрГМУ. 2006. № 2(14). С. 81-83.

REFERENCES

1. Eble JN. Angiomyolipoma of the Kidney. Semin. Diagn. Pathol. 1998;15:21–40.
2. Sparks D, Chase D, Thomas D, et al. The Wunderlich's Syndrome Secondary to Massive Bilateral Angiomyolipomas Associated with Advanced Tuberous Sclerosis. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2011;22;3:534-537.
3. Kyo C, Won-Tae K, Won-Sik H, et al. Trends of Presentation and Clinical Outcome of Treated Renal Angiomyolipoma. Yonsei Med. J. 2010;51;5:728–734.
4. Alyaev YuG, Shpot EV, Mosyakova KM. Practical Observation: the Treatment of Kidney Angiomyolipoma Sporadic Origin. RMJ. 2016;8:495-497 (In Russian).
5. Ahmad M, Arora M, Reddu R, Rizvi I. Wunderlich's Syndrome (Spontaneous Renal Haemorrhage). BMJ Case Reports. 2012;2012:bcr2012006280. doi:10.1136/bcr-2012-006280.
6. Katabathina VS, Katre R, Prasad SR, et al. Wunderlich Syndrome: Cross-Sectional Imaging Review. J. Comput Assist Tomogr. 2011;35;4:425-433.
7. Santos SC, Duarte L, Valério F, Constantino J, Pereira J, Casimiro C. Wunderlich's Syndrome, or Spontaneous Retroperitoneal Hemorrhage, in a Patient with Tuberous Sclerosis and Bilateral Renal Angiomyolipoma. The American Journal of Case Reports. 2017;18:1309-1314. doi:10.12659/AJCR.905975.
8. Moratalla MB. Wunderlich's Syndrome Due to Spontaneous Rupture of Large Bilateral Angiomyolipomas. Emergency Medicine Journal. 2009;26:72.
9. Krutskevich AO. Angiomyolipoma: Mordern Concepts and a Rewiev of Two Clinical Cases. Medical Visualization. Ed. Krutskevich A.O., Sheykh Zh.V. 2014;2:P. 81-89 (In Russ.).
10. Korchagin OYu, Nechiporenko NA. Tactics of Management of Patients with Kidney Angiomyolipoma. Journal of GrSMU. 2006;2;14:81-83 (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: 07.06.2021. Принята к публикации: 20.09.2021.

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: 07.06.2021. Accepted for publication: 20.09.2021.

О.К. Курпешев

ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ СВЧ-ГИПЕРТЕРМИИ В ОНКОЛОГИИ

Сибирский научно-исследовательский институт гипертермии, Новосибирск

Контактное лицо: Оразахмет Керимбаевич Курпешев, e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

В обзоре анализируются особенности взаимодействия электромагнитной (ЭМ) энергии с различными тканями и распределение температур в модельных, экспериментальных и клинических исследованиях от излучателей для наружной и внутриполостной СВЧ-гипертермии (СВЧГТ). Изучено влияние СВЧГТ на противоопухолевую эффективность лучевой (ЛТ) и/или химиотерапии (ХТ), а также токсические воздействия на нормальные ткани. На основе данных литературы и собственного опыта определены некоторые подходы в лечении онкологических больных. Рассматривается также общие принципы реализации метода, особенности конструкции аппликаторов и их роль в создании гипертермического режима в опухолях поверхностных и подповерхностных локализации. Разработка способов термометрического контроля и подвода ЭМ поля (ЭМП), позволяющих нагревать опухоли без выраженного градиента температур, а также определение минимальных эффективных тепловых доз остается приоритетным направлением исследования как при СВЧ, так и при других методах гипертермии (ГТ).

СОКРАЩЕНИЯ

БРВ	– безрецидивная выживаемость	ОО	– объективный ответ
ВББ	– выживаемость без болезни	ПЖК	– подкожно-жировая клетчатка
ВБП	– выживаемость без прогрессирования	ПО	– полный ответ
ВПЛГ	– внутриполостная лучевая терапия	РШМ	– рак шейки матки
ВПСВЧГТ	– внутриполостная СВЧГТ	СВЧГТ	– СВЧ-гипертермия
ГП	– глубина проникновения	СОД	– суммарная очаговая доза
ГТ	– гипертермия	ТЛТ	– термолучевая терапия
ГПТ	– глубина проникновения тепла	ТХЛТ	– термохимиолучевая терапия
ЛГТ	– локальная гипертермия	УПМ	– удельная поглощенная мощность
ЛК	– локальный контроль	ХТ	– химиотерапия
ЛТ	– лучевая терапия	ЭМ	– электромагнитное
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость	ЭМИ	– электромагнитное излучение
ОВ	– общая выживаемость	ЭМП	– электромагнитное поле

Ключевые слова: *гипертермия, СВЧ излучение, лучевая терапия, химиотерапия, термолучевая терапия, термохимиолучевая терапия, онкология*

Для цитирования: Курпешев О.К. Возможности локальной СВЧ-гипертермии в онкологии //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021.Т.66. №6. С. 81–92

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-81-92

Введение

Результаты лечения онкологических больных связаны не только с молекулярно-генетическими характеристиками клеток опухоли, но и с особенностями формирования её паренхимы и стромы. Неконтролируемый рост клеток приводит к отставанию развития сосудов и образованию гипо– и аноксических зон. Следствием является повышение радиорезистентности опухоли, снижение перфузии лекарственными препаратами, а также дедифференцировка нестволовых клеток в стволовые [1–4]. Одним из факторов, оказывающих тормозящее влияние на развитие этих процессов, является ГТ. Умеренный режим ГТ (40–42 °С) усиливает микроциркуляцию в опухоли, соответственно улучшает оксигенацию её клеток и их контакт с лекарственными препаратами. Кроме того, ГТ снижает лабильность клеточных мембран, уровень вне- и внутриклеточного pH, ингибирует функции ферментов репарации, экспрессию белков, ответственных за развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолевых клеток, а также повышает их иммуногенность. По этой причине злокачественные клетки становятся более чувствительными к действию различных повреждающих факторов, в том числе ионизирующей радиации и химических агентов. Полученные данные стали основой для использования ГТ в комбинированной терапии онкологических больных [5–10]. Эффективность метода зависит от дозы тепла, подведенной к опухоли за курс лечения, то есть, от уровня температуры, длительности воздействия и количества сеансов ГТ. Большинство исследований свидетельствуют, что значимый вклад локальной ГТ (ЛГТ) на результаты ЛТ и /или ХТ проявляется при минимальной температуре 40 °С, с продолжительностью воздействия 40–60 мин. Достижение режима ГТ зависит от расстояния между источником нагрева и злокачественным новообразованием [11, 12]. Для радиочастотной ГТ, которая широко используется в онкологии, различают опухоли поверхностной (до 3 см), подповерхностной (3–6 см) и глубокой локализации (более 6 см) [11]. В зависимости от глубины залегания опухоли подбираются частота ЭМИ и способ ЛГТ. Для нагрева поверхностных и некоторых подповерхностных опухолей преимущественно используется ЭМИ СВЧ диапазона на специально выделенных для этого ISM (*Industrial Scientific Medicine*) частотах: 433, 915 и 2450 МГц.

Целью обзора является анализ распределения СВЧ излучения в модельных, экспериментальных и клинических исследованиях, оценка результатов и возможностей применения наружной и внутриполостной СВЧГТ в клинической онкологии.

Распределение ЭМП при различных способах СВЧГТ

Распределение ЭМП в биологических объектах зависит от частоты излучения, электрических и магнитных свойств тканей: удельной электропроводности, диэлектрической и магнитной проницаемости. В силу высокой диэлектрической проницаемости воды, в тканях с высоким её содержанием (печень, почки, головной мозг, мышцы, опухоль) коэффициент поглощения ЭМ излучения (ЭМИ) значительно выше и соответственно проникающая спо-

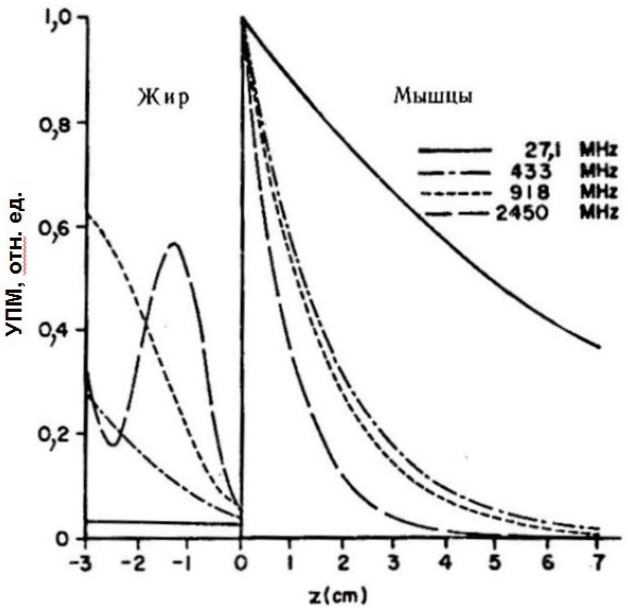


Рис. 1. Градиент УПМ для различных частот ЭМ излучения в жировой и мышечной ткани при облучении плоской волной. За единицу взята величина УПМ на границе раздела жира и мышечной ткани.
Fig. 1. Gradient SAR for different frequencies of EM radiation in adipose and muscle tissue under plane wave irradiation. The value of the SAR at the interface between fat and muscle tissue is taken as a unit.

собность ниже, чем в тканях с меньшим содержанием воды (жир, кости). Поэтому, в первом случае имеет место высокий градиент удельной поглощенной мощности (УПМ) ЭМ энергии по глубине, который особенно выражен для СВЧ излучения [13].

На рис. 1 представлен градиент УПМ в жире и мышечной ткани при воздействии плоской волны СВЧ (2450, 918, 433 МГц) и ВЧ излучении (27,1 МГц) [13].

Как видно из рис. 1, для частоты 2450 МГц снижение на 50% УПМ в мышечной ткани происходит примерно на глубине 8 мм, для 918 и 433 МГц – 12–14 мм. В тоже время как в жире для всех рассмотренных частот градиент УПМ по глубине менее выражен. Глубину нагрева при СВЧГТ удалось увеличить благодаря разработке излучателей, имеющих высокую степень согласования с нагреваемым биообъектом, а также болюсов, позволяющих охлаждать нагреваемую поверхность [14–18].

Наружная СВЧГТ

Для этого метода используется два класса излучателей: волноводные и микрополосковые, по конструкции которые бывают с одной или многоканальной излучающей апертурой. В последнем случае, каждый канал имеет независимое управление, и такие излучатели предназначены для равномерного нагревания опухолей, занимающих большие площади. Существуют также аппликаторы сложной конфигурации – на основе спиральных антенн, тороидальных и эллиптических резонаторов [14–16]. В обзоре [16] рассматриваются результаты применения одноканальных излучателей, в связи с более широким использованием их в эксперименте и клинике. Для повышения качества ГТ наружные излучатели снабжены специальной вставкой (болюс), сторона, обращенная к поверхности тела, закрыта эластичной мембраной. Излучатель вместе с болюсом образуют аппликатор, и во время процедуры в нем циркулирует холодная вода для охлаждения кожи больного. Это позволяет осуществить съем температуры с поверхностных слоев нагреваемой ткани и сместить максимальную температуру вглубь (на 5–10 мм) и тем самым увеличить глубину проникновения тепла (ГПТ) [15]. Количественно ГПТ определяется как глубина, на которой прирост температуры уменьшается на 50 %. Различные модельные и экспериментальные исследования показали, что ГПТ для частот 2450–400 МГц колеблется в пределах 10–40 мм [14–19]. ГПТ зависит от глубины проникновения (ГП) ЭМИ, которая оценивается по 50 % уровню снижения УПМ. По данным Guirado F. N. et al [17], при СВЧГТ мышечного фантома на установке BSD-500 (915 МГц) ГП равняется 20 мм. Авторы считают, что электрофизическая характеристика тканей и ГП для ЭМП с частотой 915 и 434 МГц почти одинакова, что делает разницу в частоте не принципиальным в клинических условиях. В работе Kok H.P. et al [18] показано, что ГПТ при некоторых локализациях опухолей повышается с увеличением размера аппликатора и изогнутых его формах за счет квазиоптической фокусировки ЭМИ [18]. На рис. 2 представлено распределение УПМ при различной кривизне аппликатора типа 3Н от установки «Яхта-4». Из рисунка следует, что с увеличением кривизны аппликатора 50 % уровень УПМ смещается на глубину от 20 до 40 мм. На клиническом примере (рис. 3), показано распределение УПМ от СВЧ излучения (434 МГц) в рецидивном раке молочной железы и окружающих её тканях [19]. В данном

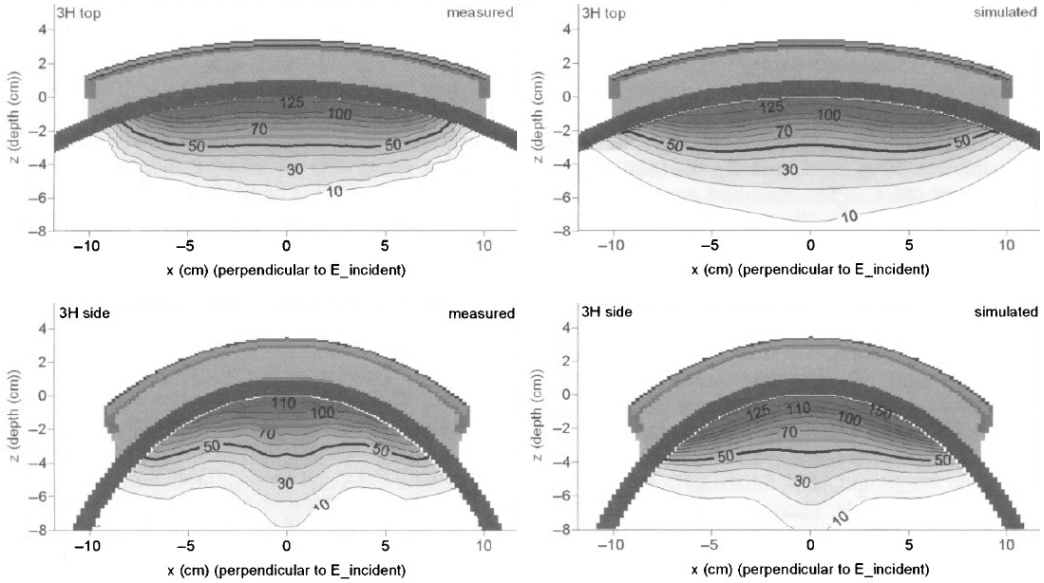


Рис. 2. Измеренные в фантоме (А) и смоделированные (В) диаграммы УПМ по центру при различной кривизне аппликатора 3Н от установки «Яхта-4»
Fig. 2. Measured in the phantom (A) and simulated (B) SAR diagrams in the center with different curvature of the 3H applicator from the «Yakhta-4» device

клиническом случае у основания опухоли, которая находилась на расстоянии 54 мм от поверхности кожи, УПМ снизилась до 50 %. Такая высокая ГП СВЧ излучения была связана с тем, что основную часть нагреваемой ткани составляла радиопрозрачная ПЖК (толщиной 29 мм).

Внутриполостная СВЧГТ (ВПСВЧГТ).

В отличие от наружной, при данном способе ГТ имеет место более высокий градиент температуры как по глубине, так и по плоскости. Для улучшения качества и эффективности метода используются встроенные к излучателю болюсы из эластичной мембраны с целью охлаждения нагреваемой поверхности. Это позволяет повысить подаваемую мощность излучения, соответственно увеличить глубину нагрева и уменьшить риск термического повреждения слизистой оболочки. Однако в этом случае одновременно охлаждаются и поверхностные слои опухоли, что может снизить эффективность ГТ. Кроме того, болюс увеличивает диаметр аппликатора, который ограничен размером входного канала в орган или степенью прорастания его просвета опухолью. При раке прямой кишки и анального канала, в зависимости от выраженности стеноза, используются аппликаторы диаметрами от 5–6 до 12–14 мм, для рака тела и шейки матки, пищевода – 6–10 мм, уретры и назофарингеальной области – 4–6 мм. Для трансректальной ГТ рака предстательной железы применяются аппликаторы диаметром до 16–18 мм. Если при наружной СВЧГТ глубина нагрева зависит от размера апертуры излучателя, при внутриполостной – от её диаметра, чем он меньше, тем больше градиент температуры, соответственно, ниже ГПТ [20–22]. По расчетным данным Kok H.P. et al [22] при внутриполостной ГТ на частотах 434 и 915 МГц распределение УПМ и температуры в тканеэквивалентном фантоме были почти одинаковы (рис. 4). В условиях охлаждения поверхностных слоев фантома

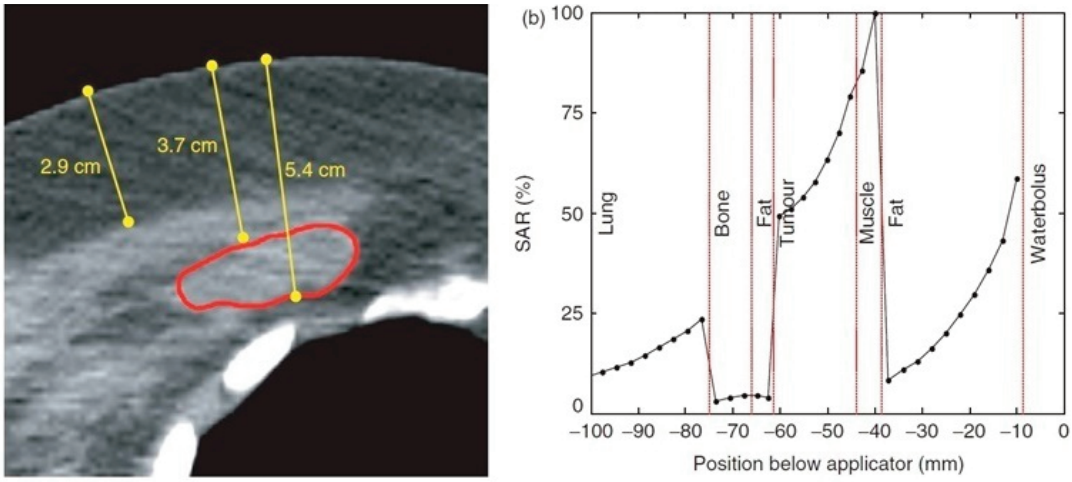


Рис. 3. А – данные компьютерной томографии рецидива рака молочной железы (срез проведен по центру опухоли). Граница опухоли обведена контуром. Стрелками показано расстояние от кожи до верхнего (3,7 см) и нижнего края опухоли (5,4 см), при толщине ПЖК 2,9 см.
В – нормализованный к мышцам профиль УПМ на уровне центра под аппликатором (направление Е-поля перпендикулярно). Толщина болюса аппликатора 10 мм, жира – 30 мм, мышцы – 8 мм, опухоли – 21 мм
Fig. 3. A – data of computed tomography of breast cancer recurrence (the section is made in the center of the tumor). The border of the tumor is outlined. The arrows show the distance from the skin to the upper (3.7 cm) and lower edges of the tumor (5.4 cm), with a thickness of subcutaneous fatty tissue 2.9 cm. B – profile of the SAR normalized to the muscles at the level of the center under the applicator (the direction of the E-field is perpendicular).
The applicator bolus thickness is 10 mm, fat – 30 mm, muscles – 8 mm, tumors – 21 mm

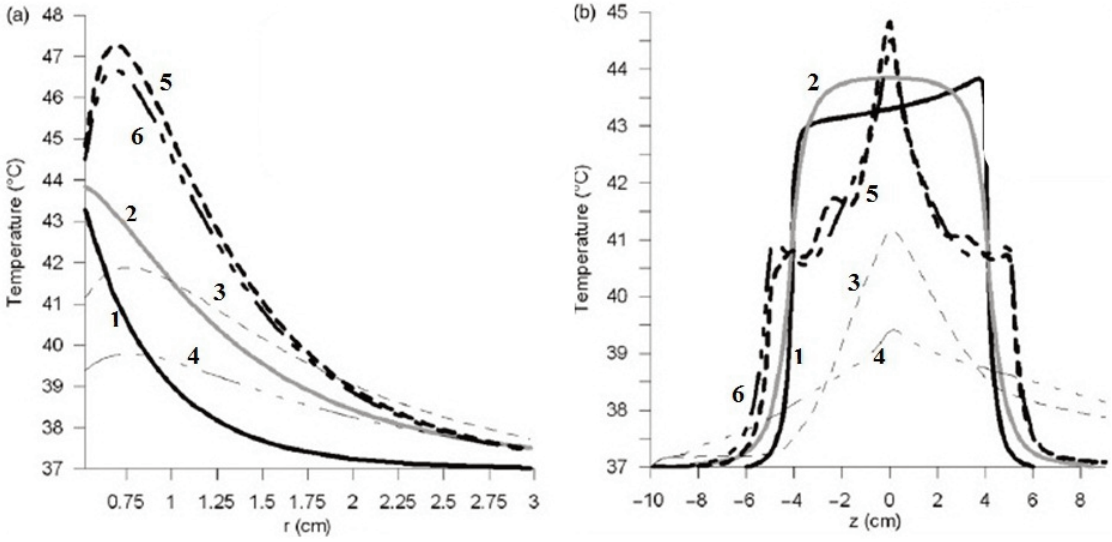


Рис. 4. Расчетное распределение температур по радиусу (а) и вдоль оси (b) в тканеэквивалентном фантоме от различных внутриполостных аппликаторов: 1 – баллон с подогреваемой водой, 2 – 27 МГц, 3– 915 МГц (охлаждение воздухом 37 °С), 4 – 434 МГц (охлаждение воздухом 37 °С), 5 – 915 МГц (охлаждение водой 41 °С), 6 – 434 МГц (охлаждение водой 41 °С).
Fig. 4. Calculated distribution of temperatures along the radius (a) and along the axis (b) in a tissue-equivalent phantom from various intracavitary applicators: 1 – a balloon with heated water, 2 – 27 MHz, 3–915 MHz (air cooling 37 °C), 4 – 434 MHz (air cooling 37 °C), 5 – 915 MHz (water cooling 41 °C), 6 – 434 MHz (water cooling 41 °C).

(в аппликаторе циркулировала дистилированная вода температурой 41 °С) максимальная температура смещалась на глубину до 6–7 мм, и ГПТ для обеих частот составила 10,3 мм. С увеличением расстояния от аппликатора температура резко падала и на глубине 6–7, 15 и 20 мм при обеих частотах она в среднем была равна 47, 40,8 и 38,8 °С соответственно. Такой же высокий градиент температуры был установлен и по плоскости (вдоль) антенны, от её центра к периферии. Уменьшение прироста температуры на 50 % от центра аппликатора по плоскости отмечено на расстоянии 25 мм с каждой стороны, то есть при длине излучающей поверхности антенны в 80 мм эффективный нагрев осуществлялся на участке протяженности в 50 мм. Из представленных графических данных Силина А.О. [23] следует, что в биологическом фантоме уменьшение электрического сигнала ЭМП до 50 % от полостного аппликатора (диаметром 16 мм) установки «Яхта-3» (915 МГц) приходится на глубину около 10 мм, по сравнению с его уровнем на расстоянии 5 мм. Нормализация на глубину 5 мм связана с эффектом охлаждения нагреваемой поверхности циркулирующей водой в аппликаторе. Схожие результаты были получены нами при изучении распределения температур от внутриполостных аппликаторов диаметрами 8 и 15 мм в биоиммитаторе – поролоне, пропитанном физиологическим раствором. ГТ осуществляли на установках «Яхта-3» (915 МГц) при выходной мощности 20 Вт, длительностью 3 и 30 мин. Результаты показали, что градиент температур был более выражен для излучателей с меньшим диаметром. При нагревании в течение 3 мин, с помощью излучателя диаметром 8 мм температура на глубине 10 и 15 мм по сравнению с её уровнем на глубине 5 мм в среднем составила 40 % и 10 %, а от излучателя диаметром 15 мм – 56 % и 22 % соответственно. При нагревании в течение 30 мин градиент температуры уменьшался вследствие передачи тепла из зоны, близкой к аппликатору, в более глубокие слои биоимитатора. При ГТ с помощью аппликатора диаметром 15 мм, температура на расстоянии 10, 20, 30, 40 мм, по сравнению с её значением на глубине 5 мм, составила 67, 43, 24 и 5 % соответственно. Высокий градиент температуры по глубине и вдоль внутриполостного СВЧ аппликатора может значительно снизить эффективность лечения. Об этом свидетельствуют экспериментальные исследования Kurosaki H. et al [24]. Авторы после радиочастотной внутриполостной гипертермии (13,56 МГц) и ЛТ изучали выживаемость клеток HeLa–TG вокруг аппликатора послойно. Для этого клетки в микротрубках были заключены в цилиндрический агаровый фантом на различном расстоянии от внутреннего аппликатора диаметром 15 мм и длиной 100 мм. Облучение проводили в дозах 1–7 Гр, нагревание – в течение 30 мин, в диапазоне 40–46 °С. Результаты показали, что при нагревании до 42 °С и дозах облучения 3–5 Гр, несмотря на нагрев длинноволновым радиочастотным излучением, самая низкая выживаемость клеток (до 0,005 %) имело место при локализации их около центральной зоны аппликатора: на глубине до 13 мм и вдоль до 25–30 мм с каждой стороны центра.

Результаты применения СВЧГТ в клинике

До 2017 г в мире, для изучения вклада ГТ в результаты противоопухолевой терапии, проведены 47 рандомизированных исследований III фазы, из которых в 16 была использована наружная или внутриполостная СВЧГТ [7].

Наружная СВЧГТ.

В табл. 1 представлены результаты 9 рандомизированных исследований с использованием наружной СВЧГТ: по одному при раке молочной железы (РМЖ), желудка, меланоме кожи, 2 – раке прямой кишки, и 3 – метастатических поражениях поверхностных лимфоузлов [25–33]. Из 9 работ в 7 был получен значимый вклад ГТ в результаты ЛТ и/или ХТ, без выраженных повреждений нормальных тканей [25–31] в двух он отсутствовал [32, 33]. Эффект ГТ проявлялся в основном при консервативном и паллиативном лечении больных с местнораспространенными или рецидивными опухолями. По нашему мнению, в исследовании, где отсутствовал влияние ГТ на результаты лечения, были использованы не адекватные режимы нагревания, вследствие чего опухоли не получили достаточные дозы тепла для радиосенсибилизации. Trotter J.M. et al [32] сравнительную эффективность ЛТ (n = 37) и термолучевой терапии (ТЛТ, n = 36) изучали у больных с рецидивным и нерезектабельным первичным раком прямой кишки. Наружную СВЧГТ (434 МГц) осуществляли 2–3 раза в неделю, при которой каждая дневная процедура ГТ состояла из 2–3 сеансов с продолжительностью по 10 мин, проводимых с интервалами в 30 мин. Измерение температуры в опухоли не проводили. За курс ЛТ больные подвергались в среднем 26 (4–52) сеансам ГТ. Учитывая, что ГПТ при наружной СВЧГТ на частотах 915-434 МГц для тканей с высоким содержанием воды не превышает 4 см, авторы при такой схеме воздействия, практически не могли достичь в опухоли даже 38 °С, не говоря уже о минимальном гипертермическом режиме в 40 °С. Это в полной мере относится и к работе Shchepotin IB et al [33], которые для локальной наружной ГТ рака желудка использовали СВЧ излучение с частотой 460 МГц.

По нашему опыту, наружную СВЧГТ не всегда удается провести в полном объеме из-за выраженных болевых ощущений, если в зоне воздействия оказываются костная или хрящевая ткань. Боли связаны с перегревом хряща и надкостницы (сама костная ткань радиопрозрачна), хотя толщина последней намного меньше, чем длина волны СВЧ излучения (915, 434 МГц). В отличие от костной ткани хрящевая ткань, несмотря на высокую плотность, на 65–80 % состоит из воды, то есть для радиоволн она непрозрачна и может легко нагреваться. Нормальные ткани с высоким содержанием воды, имеющие высокую электропроводность и находящиеся над опухолью, интенсивно поглощают СВЧ излучение и этим «экранируют» опухоль. По этой причине при ТЛТ или термохимолучевой терапии (ТХЛТ) с использованием наружной СВЧГТ у больных раком гортани и глотки имело место высокая частота развития лучевых реакций и повреждений [34–36]. Масленникова А.В. [34] изучила сравнительную эффективность ЛТ и ХЛТ без и с использованием наружной СВЧГТ (915 МГц) у 171 неоперабельных больных раком гортани и у 105 – раком гортано- и ротоглотки. При ТЛТ больных раком гортани автор не обнаружила вклад ГТ на непосредственные результаты лечения, хотя общая выживаемость (ОВ) больных была значимо выше чем при ЛТ. Вместе с тем, ГТ усиливала токсические эффекты ЛТ на нормальные ткани. Частота развития дерматита II степени (ст.) после ТЛТ возросла от 23,5 % (ЛТ) до 42,9% (p=0,07), дисфагия III ст. – от 8,8 % до 28,6 % (p=0,03). При ТЛТ рака гортано– и ротоглотки значимого различия по непосредственному ответу опухоли, как и у больных раком гортани, также не было обнаружено, хотя отмечено повышение ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Вместе с тем, после ТЛТ развились выраженные токсические изменения в нормальных тканях. Частота мукозита и дисфагии III ст. по сравнению с ЛТ, повысилась от 20,3% до 36,5% (p = 0,04) и от 8,5% до 21,2% (p = 0,03) соответственно. Результаты ТХЛТ рака гортано-ротоглотки более отчетливо показали отсутствие эффекта от СВЧГТ на опухоли и усиление токсического

Таблица 1.

Результаты III фазы рандомизированных исследований с использованием наружной СВЧГТ
Results of phase III randomized trials using external MWHT

Литература	Диагноз, стадия#	n, – ГТ/+ГТ	Общая схема лечения	Критерий оценки	Результаты, %		P
					–ГТ	+ГТ	
25	Мтс рака назофарингеальной области в л/узлы, N_2-N_3	78/76	**ГТ + ЛТ (или ЛТ + ГТ)+ ХТ** ГТ (915 МГц): Т90 < 43 °С и ≥43 °С, 45 мин, 2 раза в нед, № 3-14; ЛТ: СОД 70-78 Гр ХТ: Цисплатин (Цис)	ПО ЛК – 5 л. ОВ – 5 л.	49 60 39	62 73 52	0,014 0,001 0,001
26	Меланома: – рецидивы – метастазы	65/63: 9/7 56/56	**ЛТ + ГТ** ЛТ: 3 фракции по 8-9 Гр. ГТ (144-915 МГц): 43 °С, 30 мин (№ 3)	ПО ОО ЛК – 5 л.	35 72 27	62 82 45	0,003 0,02 0,006
27	Мтс и рецидивы опухолей, поверхностной локализации, 3 – >7 см.	48/44	**ГТ + ЛТ** ГТ (600-915 и 2450 МГц) и ЁГТ*: (8 и 13 МГц). № 4-8, 41-45 °С, 40 мин, 1 раз в нед. ДЛТ, СОД 35-70 Гр	ОО	63	82	< 0,05
28	Мтс и рецидивы разных опухолей поверхностных локализаций	117/119	**ГТ + ЛТ** ГТ (915 МГц): 42,5 °С, 45-60 мин, 2 раза в нед (№ 8); ЛТ: РД 4 Гр, СОД в среднем 32 Гр.	Для опухолей ≤ 3см**: – ПО – ЛК – 1 г. – рецидив после ПО – 1 г.	 39 12 45	 52 82 7	 > 0,05 0,02 0,05
29	Мтс плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи (IV ст.)	23/21	**ГТ + ЛТ** ГТ (280-300 МГц). № 2-6, 42,5 °С, 30 мин, 2 раза в нед. ДЛТ, СОД 64-70 Гр	ПО ЛК – 5 л. ОВ – 5 л.	41 24 0	83 69 53	0,016 0,015 0,02
30	РМЖ: 1. Первичный 2. Рецидивы после: – ЛТ – ХТ	135/171 12/18 123/153 90/120 33/33	**ЛТ + ГТ** ГТ (2450, 915, 433 МГц): 42,5-43 °С, 30-60 мин, 1-2 раза в нед, № 2-8, через 30-90 мин после ЛТ (СОД для первичной опухоли 60-69 Гр, для рецидивов – 40-47 Гр)	ПО для группы в целом ПО для ранее облученных опухолей ЛК для больных с ПО – 3 г.	41 31 20	59 57 47	0,001 < 0,05 0,007
31	РМЖ, T_{2-3}	13/15	**ХТ + ГТ + ОП** ГТ (915 МГц)#: 44,6-45,6 °С, в среднем по 35 мин, № 2; ХТ: 4 курса «Докс+ЦФ»	Уменьшение объема опухоли в среднем по группе, в %	59	88	0,048
32	Рак прямой кишки: рецидивы, нерезектабельные первичные опухоли	37/36	**ГТ + ЛТ** ГТ (434 МГц), в течение дня 2-3 сеанса по 10 мин с 30 мин интервалом, 2-3 раза в нед, в среднем 26 (4-52) сеансов. ЛТ, СОД 42,8-45 Гр	ПО ОВ – 2 г.	5 19	6 11	> 0,05 > 0,05
33	Рак желудка	98/95	**ГТ + ЛТ + ОП** ГТ (460 МГц): 120 Вт, 60-70 мин, № 4 ЛТ: 4 фракций по 5 Гр	ОВ – 3 г. ОВ – 5 л.	52 45	58 51	> 0,05 > 0,05

Примечание: стадии заболевания представлены не для всех работ из-за отсутствия их в первоисточниках, *ЁГТ – ёмкостная ГТ, **для размера опухолей ≥3 см различия между ЛТ и ТЛТ по всем показателям незначимы, #–фокусированный нагрев.

действия на нормальные ткани. Курсы ХТ включали 5-ФУ в дозе 500 мг/м^2 ежедневно с первого по четвертый день, цисплатин – 100 мг/м^2 (в/в, на пятый день). В основной группе мукозит III–IV ст. развился у 53,3 % пациентов, тогда как при ХЛТ у 28,6 % (p = 0,02), дисфагия III-IV ст. – у 43,3 % и 20 % соответственно (p=0,04). Практически у всех пациентов (100%) после ТХЛТ наблюдали отёк кожи и мягких тканей II ст., после ХЛТ – у 36,7 %. Сроки стихания лучевых реакций были дольше в основной группе. Вместе с тем, в обеих группах не выявлено значимого различия в ОВ больных. В данных исследованиях вполне ожидаемо было усиление лучевых реакций и повреждений нормальных тканей при включении ГТ в схему ЛТ и отсутствие непосредственного эффекта на опухоль. Это объясняется высоким градиентом температуры по глубине при СВЧГТ. При отсутствии влияния ГТ на непосредственные результаты лечения, повышение ОВ и выживаемости без болезни (ВББ), по всей видимости связана с не рандомизированным исследованием. Схожие результаты, по лучевым реакциям и повреждениям, продемонстрировали Kouloulias V. et al [35] при ТХЛТ 25 больных раком гортани (T_3N_0). Наружную СВЧГТ проводили с помощью микрополосковых аппликаторов (433 МГц), контроль температуры – в ПЖК (42-45 °С), на фоне усиленного её охлаждения. Во избежания влияние наводки и перегрева термодатчика от СВЧ поля, съем температуры осуществляли через 2 с после выключения генератора. ХТ проводили с цисплатин, по 40 мг/м^2 еженедельно в течение курса ТХЛТ. В связи с отказом пациентов от операции, ЛТ проводили до СОД 70 Гр в классическом режиме фракционирования. В результате, у 3 (12 %) больных развились лучевые реакции III степени кожи в виде сливного мокнущего эпидермита и отека, у 6 (24 %) – отек слизистой оболочки и перихондриты II–III ст. После лечения полный ответ (ПО) диагностирован у 23 (92 %) больных и в течение 60 мес все больные были живы без рецидива.

Высокая частота и интенсивность повреждения нормальных тканей при СВЧГТ больных раком гортани и гортаноглотки отмечены и в наших исследованиях, которые частично освещены в монографии Андреева В.Г. и Мардынского Ю.С. [36]. СВЧГТ проведена 41 больному с противопоказаниями к операции или отказавшимся от нее. Нагрев осуществляли наружными микрополосковыми аппликаторами на установках «Плот» (915 МГц) и «Яхта-3» (915 МГц). Максимальная температура в опухоли, в зависимости от окружности шеи, колебалась в пределах 39,1–41,3 °С. Дальнейшее её повышение ограничивалось появлением боли в области гортани. Режим ГТ свыше 40 °С достигался при окружности шеи на уровне щитовидного хряща меньше 40 см. По методике лечения пациенты были разделены на две группы. В 1-ой (n = 15) – все больные были с категорией первичной опухоли T_3, где ГТ сочетали только с ЛТ. ТЛТ проводили по схеме:

1 Гр + СВЧГТ + 3 Гр три раза в неделю до СОД 20 Гр, далее ЛТ до СОД 52 Гр осуществляли в гиперфракционированном режиме (1 Гр + 1 Гр) с интервалом между фракциями в 4 ч. За курс лечения пациенты получали 4–5 сеансов ГТ. Через 4-6 недель после лечения объективный ответ (ОО) опухолей диагностирован у 10 (67 %) больных, в том числе ПО – в 3 (20 %) случаях, ЧО – в 7 (47 %), с одно- и трехгодичным локальный контроль (ЛК) в 46 % и 33 % соответственно. Поздние лучевые повреждения в течение года развились у 9 (47 %) пациентов: у 5 (26 %) – поздний отек слизистой оболочки, 4 (21 %) – перихондриты. Во второй группе (n = 26), с категорией первичной опухоли T_{2-4}, ЛТ до СОД 12 Гр проводили на фоне общей гипергликемии (ОГГ), ХТ и ГТ по схеме: 1 Гр + Блеоцин + ОГГ + СВЧГТ + 3 Гр. В целом осуществляли три введения блеомицина и столько же процедур ОГГ с ГТ. В дальнейшем ЛТ продолжали в гиперфракционированном режиме до СОД 56 Гр, как в 1-ой группе. ОГГ создавали путем внутривенного введения 2000-2500 мл 10 % раствора глюкозы в течение 2,5–3,0 ч, при котором уровень сахара в крови повышался до 20-24 ммоль/л. СВЧГТ начинали через 15-20 мин после завершения ОГГ. В результате из 19 больных с T_3 ОО опухоли получен у 14 (79 %), из них ПО – в 6 (32 %), ЧО – в 8 (42 %) случаях. В течение одного и трех лет ЛК составлял 68% и 53 % соответственно. Из 26 пациентов наблюдавшихся в течение года поздние лучевые повреждения развились у 16 (62%): у 9 (35 %) – поздний отек слизистой оболочки, 7 (27 %) – перихондрит**.** Из представленных данных следует, что использование наружной СВЧГТ при ЛТ и ХЛТ больных раком гортани и гортаноглотки приводит к значительному повышению частоты поздних лучевых повреждений в нормальных тканях. По этой причине, в дальнейших исследованиях при этих локализациях опухолей СВЧГТ не использовали.

В то же время, при ТХЛТ местнораспространенных сарком мягких тканей и РМЖ, несмотря на их преимущественно подповерхностную локализацию, у 1/3–1/2 больных диагностировали лечебный патоморфоз III–IV ст. Токсическое действие использованных схем лечения на кожу не превышало II ст. [37, 38]. Высокая эффективность ТЛТ и ТХЛТ при этих локализациях опухолей объясняется двумя причинами: 1) наличием между опухолью и аппликатором жировой ткани, являющейся радиопрозрачной для СВЧ волн, 2) использованием аппликаторов с большей апертурой и с изогнутой поверхностью, позволяющих увеличить глубину нагрева.

Внутриполостная СВЧГТ (ВПСВЧГТ)

В мире эта методика была применена в 7 рандомизированных исследованиях III фазы, и в 6 из них она значимо повышала результаты ЛТ, ХТ или ХЛТ без выраженных повреждений нормальных тканей (табл. 2) [39–45]. Только в работе Chen H.W. et al [39] при ТЛТ больных раком шейки матки (РШМ) не был выявлен вклад ГТ в результаты лечения, но в подгруппе с ТХЛТ он был значимым. Из 6 исследований, при которых был получен значимый вклад ВПСВЧГТ в результаты противоопухолевой терапии, отдельного внимания заслуживают работы You Q-S. et al [41] и Qingshan Y. et al [42]. Авторы установили высокий вклад ВПСВЧГТ на результаты предоперационной ЛТ больных раком прямой кишки. После завершения ТЛТ остаточная опухоль в операционном материале не была обнаружена у 22,7 % больных, ЛТ – только у 5,3 % ($p < 0,05$). Соответственно, 5-летняя ОВ оперированных больных в исследуемой группе была значимо выше (66,7 %), чем в контрольной (50%). Авторы дополнительно проанализировали 3-летнюю ОВ у неоперированных пациентов, которая в исследуемой группе достигала 78 % (11 из 14), в контрольной из 10 больных до этого срока никто не дожил. По нашему мнению, в данном исследовании был проведен некорректный анализ по следующей причине. В исследуемой группе все 14 неоперированных пациентов получили предоперационную ТЛТ, из них 9 – отказались от операции в связи с улучшением общего состояния, остальные 5 имели противопоказания к хирургическому лечению. При этом, из 9 больных, отказавшихся от операции, 5 пациентам, в последующем была продолжена ЛТ. В то время как в контрольной группе (ХЛТ), из 10 неоперированных больных, с противопоказаниями к операции, только пятерым проведена предоперационная ЛТ. Таким образом, в контрольной группе больных прогноз изначально был плохим. Особого внимания заслуживают результаты работы Hua Y. et al [43] на больных назофарингеальным раком. Авторы при рандомизированном исследовании показали высокий вклад ВПСВЧГТ на результаты ЛТ и ХЛТ, оцененные как по частоте ПО опухоли, так и 5-летним ЛК и ВБП. Ими также было установлено, что частота ПО зависит от объема опухоли. В исследуемой группе для T_1 она была равна 100 %,T_2 – 97 %, T_3 – 97 %, T_4 – 71 %, в контрольной – 100 %, 80 % ($p = 0,03$), 77 % ($p = 0,02$) и 75 % ($p = 1,0$) соответственно. Таким образом, в этом исследовании значимые различия между группами были получены у больных с категорией первичной опухоли T_{2-3}, отсутствовали при T_1 и T_4.

Анализ результатов применения ВПСВЧГТ у больных раком прямой кишки в онкологических клиниках России свидетельствует, что её вклад зависит от общей схемы противоопухолевой терапии. При неоадъювантной ТЛТ вклад ГТ в результаты лечения выявлялся только по непосредственной реакции опухоли, а при радикальном курсе – и по отдаленным срокам наблюдения. По данным Кныш ВИ. и др. [46] при неоадъювантной ТЛТ местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки частота ОО достигала 75 %, в контроле (ЛТ) она была равна 41 % ($p < 0,05$). В исследованиях Невольских АА. [47] при таком же методе лечения первичных больных с $T_{3-4}N_{0-3}M_0$ этот показатель в группе с ТЛТ составил 64%, ЛТ – 44 % ($p < 0,05$). Автор не обнаружил различий между исследуемой и контрольной группами по 1–5-летней ОВ**.** В то же время при радикальных курсах консервативной ТЛТ неоперабельных больных раком прямой кишки значимый вклад ГТ выявлен и по ОВ [46, 48]. В работе Кныш ВИ. и др. [46] средняя продолжительность жизни пациентов в основной группе достигала 15,3 мес, контрольной – 8 мес. В исследовании Курпешева ОК. и др. [48] двухлетняя ОВ после ТЛТ составила 39 %, ЛТ – 10 % ($p < 0,01$)**,** с медианой 20,9 мес и 11,7 мес соответственно. Однако, при неоадъювантной ТХЛТ с использованием полирадиомодификации (ГТ + капецитабин + метранидазол), вклад ГТ не был выявлен ни по одному из изученных критериев оценки эффективности лечения: непосредственные реакции опухоли, лечебный патоморфоз, редукция заболевания по индексу “Т”, безрецидивная выживаемость [49, 50, 51]. Иванов С.А. и др. [52] также показали отсутствие преимущества ТХЛТ по сравнению с ХЛТ у больных раком прямой кишки с категорией первичной опухоли T_{3-4}. Данным пациентам ЛТ осуществляли в режиме классического фракционирования до СОД 50 Гр, ХТ – по схеме САРОХ. Частота ОО опухолей после ТХЛТ достигала 74 %, в том числе ПО – в 22 %, ЧО – 52 %, в то время как в контрольной группе (ХЛТ) эти показатели были равны 89 %, 14 % и 75 % соответственно. Расчеты показали, что различия между двумя группами

Таблица 2.

Результаты III фазы рандомизированных исследований с использованием внутриполостной СВЧГТ
Results of phase III randomized trials using intracavitary MWHT

Литература	Диагноз, стадия#	n, –ГТ/+ГТ	Общая схема лечения	Критерий оценки	Результаты, %		P
					–ГТ	+ГТ	
39	РШМ, IIB (23 %), IIIB (77 %) ст.	30/30	**ЛТ + ГТ** ЛТ: СЛТ (СОД 70-75 Гр), РД ВПЛТ 5-10 Гр (№ 5). ГТ: 42 °С, 45 мин, 2 раза в нед (№ 6), ч/з 1 ч. после ДЛТ	ПО	47	60	> 0,05
		30/30	**ХТ + ЛТ + ГТ.** ГТ: 42 °С/45 мин, 2 раза в нед (№ 6) ч/з 1 ч после ДЛТ. ДЛТ (СОД 90-95 Гр). ХТ: Цис, 5-ФУ, Винкристин	ПО	50	83	0,04
40	Рак пищевода, (≤ 7 см)	66/59	**ГТ + ЛТ** ГТ: 43,5 °С на поверхности опухоли, 45 мин, 1-2 раза в неделю (№ 4-8). ДЛТ: СОД 60 Гр без ГТ, 40 Гр с ГТ	ОВ – 1 г. ОВ – 3 г.	59 24	81 42	< 0,05 < 0,05
41, 42	Рак прямой кишки. Распространение по окружности в %: < 50 > 50 100	38/44 8/8 11/20 19/16	**ЛТ + ГТ** ЛТ: СОД 30-40 Гр ГТ: 45-50 °С/45 мин (на поверхности опухоли), ч/з 30 мин после ЛТ, 2 раза в нед. (№ 6-8)	Остаточной опухоли нет ОВ оперированных больных – 5 л. ОВ не оперированных больных – 3 г.	5 50 0	23 67 78	< 0,05 > 0,05 < 0,05
43	Рак носоглотки, $T_{1-4}N_{0-3}M_0$ (I-IV ст.)	90/90	**ХТ + ЛТ + ГТ** ХТ (43 % больных с $T_{3-4)}$: Цис+5ФУ ЛТ: СОД 70 Гр ГТ (915 МГц), 42,5-43 °С, 50 мин (№ 7)	ПО (T_1) ПО (T_2) ПО (T_3) ПО (T_4) ЛК (T_{1-4}) – 5 л. ВБП (T_{1-4}) – 5 л.	100 80 77 75 79 59	100 97 97 71 91 69	– 0,03 0,02 1,0 0,022 0,042
44	Рак мочевого пузыря, T_a-T_1, G_{1-3}	23/29	**ТУР + ГТ + ХТ** ТУР, ГТ: 42,5-46 °С / 60 мин (№ 6-8) ХТ: ММС (внутрипузырно)	рПО	22	66	0,01
45		42/41	ТУР + ММС (внутрипузырно)+ГТ (915 МГц), 42±2 °С, ≥40 мин (№ 12)	БРВ – 2 г. ВББ – 10 л.	38 15	82 53	< 0,05 0,001

Примечание: # – стадии заболевания представлены не для всех работ из-за отсутствия их в первоисточниках.

по этим показателям не значимы. Однако частота лечебного патоморфоза IV ст. в исследуемой группе была значимо выше (34 %) по сравнению с контрольной (4 %). Повышение частоты этого показателя в исследуемой группе можно объяснить тем, что в зоне опухоли, расположенной близко к аппликатору, клетки гибнут по некротическому типу, вследствия воздействия высокой температуры. В более глубоких слоях местно-распространенных опухолей, из-за высокого градиента температуры, радио- и химиосенсибилизирующий эффекты ВПСВЧГТ минимальны или могут отсутствует, о чем свидетельствуют данные ряда экспериментальных и клинических исследований [22, 23, 24, 53, 54]. Прямое измерение температуры при этой методике нами проведено у 26 больных раком прямой кишки (36 измерений), 47 – эндометрия, 21 – шейки матки, 9 – анального канала, 6 – предстательной железы. ГТ создавали на установках «Яхта–3» (915 МГц) и «Яхта–4» (434 МГц). При раке прямой кишки контроль температуры осуществляли с помощью 3-6 элементных гибких терморезисторных или световолоконных термодатчиков при локализации новообразования в средне- и нижнеампулярном отделах. Датчики вводили через промежность на различную глубину опухоли. Мощность СВЧ излучения повышалась до появления у больных дискомфорта: чувства жжения, боли и/или покалывания в кишке. При таких режимах ГТ максимальная температура в опухоли на расстоянии 10-12 мм и 14-16 мм от аппликатора (по центральной оси) на 10 минуте достигала в среднем 38,1°С (37,8-38,4 ° С) и 37,4 °С (37,2-37,6 °С), на 30 минуте – 39,4 °С (39,1-39,6 °С) и 38,6 °С (38,2-39,1 °С), на 50 минуте – 40,1 °С (39,8-40,7 °С) и 39,4 °С (38,8-39,7 °С) соответственно. Полученные данные свидетельствовали о том, что при ВПСВЧГТ (915, 434 МГц) температура ≥ 40 °С может создаваться на расстоянии до 10–16 мм от аппликатора, в 20 мм – она не превышает 39 °С. Термометрические исследования при раке тела и шейки матки, анального канала показали, что достижение терапевтического режима ГТ в этих опухолях затруднено еще больше. При ВПСВЧГТ (915, 434 МГц) рака тела матки термометрию проводили на поверхности опухоли (перитуморально), раке анального канала, предстательной железы и РШМ – интратуморально, на глубине 5-20 мм от аппликатора. Была установлена зависимость максимального уровня температуры от выходной мощности и субъективными ощущениями больного. При субъективно переносимых больными мощностях СВЧ излучения, при раке анального канали и шейки матки, максимальная температура на глубине 10–12 мм от аппликатора не превышала 39,3 °С. Причиной, ограничивающей дальнейшее повышение температуры, являлись выраженные боли и чувство жжения в области нагрева, вплоть до развития ожога, несмотря на усиленное охлаждение. Появление дискомфорта при низких мощностях СВЧ излучения мы связываем с механическим давлением аппликатора на окружающие ткани. В этом случае происходит замедление кровотока и, соответственно, уменьшение теплоотвода, что приводит к значительному повышению температуры в нормальных тканях. Такие проблемы наблюдаются и при ВПСВЧГТ рака эндометрия и нижне-ампулярного отдела прямой кишки, так как часть активной зоны аппликатора остается в канале шейки матки и анального канала, что также приводит к их перегреву. При раке предстательной железы температура в центре опухоли, при максимально переносимых больными

мощностях СВЧ излучения (915 МГц), в течение 15–20 мин повышается максимально до 40,6–41,8 °С из-за большего расстояния от аппликатора. В последующем, вследствие усиления кровотока в опухоли, соответственно, теплоотвода, снижается до 39,6-40,8 °С. Высокий градиент температуры при ВПСВЧГТ были зарегистрированы и другими исследователями при раке влагалища, тела и шейки матки. Li R-Y. et al. [53], из института онкологической клиники Тяньцзиня (г. Тяньцзинь, Китай), при внутриполостной СВЧГТ (915 МГц) больных раком шейки матки (IIa-IIIB st.) для достижения 42 °С в центре опухоли, на её поверхности поддерживали температуру в пределах 44-48 °С. Li D.J. et al. [54] из отдела радиационной онкологии институтской клиники им. Хэнана (Чжэнчжоу, Китай) при ВПСВЧГТ (2450 и 915 МГц) больных раком влагалища, тела и шейки матки, чтобы достичь в центре опухоли 46 ° С и на периферии 44,5 °С, температуру на её поверхности (под аппликатором) повышали до 51,5 °С. You Q-S et al. [41] при ВПСВЧГТ (915 МГц) на поверхности опухоли температуру поддерживали на уровне 45-50 °С (съем температуры осуществляли при выключенной системе охлаждения). В этой связи вызывают вопросы результаты лечения, полученные Малиховым Г.Г. [55], Кимом Д.Ф. [56], Kouloulias V. et al. [57] при раке анального канала, со стадией первичной опухоли $T_{3–4}$, где глубина инвазии превышает 20 мм. В этих случаях достичь у основания опухоли 40-41 °С, без выраженных термических и термолучевых повреждений нормальных тканей, почти невозможно. Также считаем абсолютным нонсенсом проведение трансректальной СВЧГТ (915 МГц) при рецидивах рака мочевого пузыря, трансуретральной (434 МГц) – при местно-распространенном раке предстательной железы [58, 59]. Полученные результаты в этих исследованиях вызывают большие сомнения.

Наш опыт применения ВПСВЧГТ при раке прямой кишки показывает, что полностью подвести к опухоли «активную» зону аппликатора технически не всегда возможно. Это проблема возникает у всех больных с локализацией новообразования в верхнем, и у 1/2 – в среднем отделе органа. Расулов А.О. и др. [60] из 81 пациента раком прямой кишки у 30 (37 %) не смогли провести внутриполостную СВЧГТ по причине технических ограничений трансректального аппликатора.

Обсуждение

Большинство рандомизированных и не рандомизированных исследований свидетельствуют, что ГТ существенно повышает эффективность ЛТ и ХТ [6-10, 37, 38, 39, 43, 45, 48]. Однако, в ряде работ её вклад в результаты противоопухолевой терапии отсутствовал, в основном из-за применения неадекватных режимов нагревания. Как показали результаты модельных, экспериментальных и клинических исследований, при СВЧГТ имеет место высокий градиент температуры по глубине. Поэтому, данный метод применим для лечения больных в основном с опухолями поверхностной локализации и использовании СВЧ излучения с частотой 300-915 МГц. В то время как частота в 2450 МГц в клинике почти не используется из-за не большой ГПТ и соответственно низкой её эффективности. Van der Zee J. et al. [61] при ТЛТ больных рецидивным РМЖ показали, что для опухолей с глубиной распространения < 3 см частота ПО при наружной СВЧГТ с 2450 МГц и 434 МГц была одинакова и составила 91 % и 87 %, при > 3 см –31 % и 65 % соответственно (p < 0,05). Режим ГТ в опухолях с более глубокой локализацией (подповерхностных) может быть достигнут только при использовании наружных аппликаторов с большей апертурой. В некоторых случаях при локализации подповерхностных опухолей на участках тела, имеющих цилиндрические или полуцилиндрические формы (конечности, молочная железа), эффективный нагрев может быть осуществлен при использовании изогнутых аппликаторов, при которых из-за квазиоптической фокусировки СВЧ-излучения увеличивается глубина нагрева [18]. Глубина СВЧГТ повышается также при наличии между аппликатором и опухолью большой прослойки жировой ткани, являющейся радиопрозрачной для СВЧ волн. В то же время, при локализации опухоли под тканями, обладающими высокой диэлектрической проницаемостью и/или низким кровотоком (мышцы, сухожилия, хрящи), значительно уменьшается ГПТ и возрастает риск термического повреждения [34–36].

При внутриполостной СВЧГТ глубина нагрева зависит от диаметра аппликатора. Для излучателей диаметрами от 6 до 12 мм, широко используемых в клинике, ГПТ при частотах 915–434 МГц не превышает 10-12 мм [20, 21, 22, 23]. Для увеличения ГПТ до 15-20 мм необходимо использовать аппликаторы больших диаметров (16-18 мм), а перитуморальная температура под ними должна быть выше 48-50 °С. Однако в этом случае механическое давление излучателя будет усиливаться на окружающие нормальные ткани, что может привести к перегреву последних, вследствие снижения кровотока и теплоотвода.

Как правило, это сопровождается выраженными болевыми ощущениями, что не позволяет выйти на полноценный режим ГТ, даже при усиленном охлаждении нагреваемой поверхности. В таком случае возможен высокий риск развития ожогов, а также тяжелых лучевых реакций и повреждений на слизистой оболочке. С другой стороны, в связи с тем, что при раке полостных органов опухоль непосредственно соприкасается с аппликатором, усиленное охлаждение может привести к недогреванию её поверхностных слоев. В связи с высоким градиентом температур при ВПСВЧГТ важным представляется анализ результатов комбинированного лечения при местно-распространенном раке. В частности, Hua Y. et al [43] при радикальных курсах ТХЛТ больных раком назофарингеальной области установили значимое повышение частоты ПО первичной опухоли с категорией T_2 и T_3 в исследуемой группе, по сравнению с контрольной (p = 0,02-0,03). В то время как при T_1 и T_4 эти показатели в обеих группах не различались. Отсутствие вклада ГТ при T_1 можно объяснить высокой эффективностью самой ХЛТ, а при T_4 – недогревом опухоли в связи с большим объемом. Как было отмечено, ВПСВЧГТ при этой локализации рака осуществляется излучателями диаметром 6-8 мм, при которых уменьшение УПМ на 50 % происходит на глубине 6–8 мм [21, 22]. В то время как по данным МРТ диаметр первичного очага рака носоглотки при T_1 в среднем составляет 27,9 мм, T_2 – 37,5 мм, T_3 – 45 мм, T_4 – 61,3 мм [62]. Это свидетельствует о том, что при опухолях с $T_{3–4}$, где радиус поражения достигает 22–30 мм, не реально создать полноценный режим ГТ при внутриполостном воздействии.

По нашему мнению, высокий вклад ВПСВЧГТ, полученный Hua Y. et al. [43] при больших объемах рака назофарингеальной области (при T_3), возможно связан с тем, что при радикальных курсах ТХЛТ (ТЛТ), длящихся как правило 6–8 недель, в опухоли развиваются ряд биологических процессов, приводящих к повышению её радио- и химиочувствительности. В первую очередь, это связано с тем, что злокачественные клетки, находящиеся вблизи аппликатора, подвергаются воздействию высокой температуры (48 °С и выше), что приводит к их термической гибели (некрозу). В этом случае доля повреждающего действия ЛТ и/или ХТ в лечебном эффекте сводится к

минимуму или вообще не играет особой роли. Кроме того, эти данные показывают, что радиус местно-распространенного рака прямой кишки намного превышает ГПТ при внутриполостной СВЧГТ. В то же время на клетки, находящиеся более глубоко, ГТ оказывает радио- и химиосенсибилизирующий эффект и они претерпевают репродуктивную гибель. Поэтому при длительных курсах консервативной терапии клетки опухоли погибшие от прямого термического воздействия высокой температуры успевают элиминироваться в процессе лечения, что приводит к уменьшению объема новообразования и улучшению микроциркуляции. Эти изменения способствуют более эффективному нагреву опухоли при каждом последующем сеансе ГТ, а также повышению радиочувствительности её клеток за счет реоксигенации и доступа к ним лекарственных препаратов. При неоадъювантных режимах ТХЛТ (ТЛТ), из-за более короткого курса лечения (2–4 нед), эти процессы не успевают реализоваться в полной мере. Выше рассмотренные механизмы эффективности консервативных методов ТЛТ и ТХЛТ, в полной мере относится к любой локализации местно-распространенных опухолей, в том числе и для рака прямой кишки. При этой локализации, первичная опухоль с индексом T_{3-4} имеет большие размеры, в 1,5–2 раза превышающие ГПТ для ВПСВЧГТ, что также исключает её нагрев в полноценном режиме. По исследованиям Zlobek I. et al. [63] из 418 первичных больных раком прямой кишки, с pT_{1-2} (28,5 %) и pT_{3-4} (71,5 %), диаметр опухоли в среднем составлял 45 мм (12–100 мм), то есть опухоли с pT_{3-4} вероятнее всего были еще большего размера. О больших размерах местно-распространенного рака прямой кишки указывает и исследования Ерыгина Д.В. и др. [64]. В этой работе у больных раком прямой кишки с категорией первичной опухоли T_{3-4} через 6-8 нед после неоадъювантной ХЛТ с использованием 5-ФУ+лейковарина (1 гр.) или капецитабина (2 гр.) объективный ответ со стороны первичной опухоли был получен в 50 % и 84 % случаях соответственно. Тем не менее, в операционном материале диаметр остаточного новообразования был значительным: в 1-ой гр. в среднем составил 37 мм (диапазон 7-80 мм), во 2-ой – 40 мм (20-110 мм). Из этого следует, что исходные их размеры были больше не менее чем на 30-100 % (степень регрессии опухоли при частичном и полном ответе). Поэтому отсутствие вклада внутриполостной СВЧГТ при неоадъювантной ХЛТ больных местно-распространенным раком прямой кишки [48–51] можно объяснить невозможностью создания в них полноценного режима ГТ. Наблюдаемое в некоторых исследованиях увеличение частоты ОО [46, 47, 52], скорее всего связано не с радиосенсибилизирующим, а прямым повреждающим действием (вплоть до некроза), высокой температуры на клетки опухоли, расположенных близко к аппликатору. Значимый вклад ВПСВЧГТ при консервативной ТЛТ и ТХЛТ больных раком прямой кишки [46, 48] можно объяснить теми же механизмами, которые были изложены, при обсуждении результатов лечения больных местно-распространенным раком назофарингеальной области. Дополнительной проблемой при внутриполостной СВЧГТ рака прямой кишки является техническое ограничение. Аппликаторы представляют собой полугибкие конструкции с длиной рабочей части от 40 до 150 мм, у которых расстояние между 50 % уровнем излучающей поверхности и дистальным концом составляет 30–60 мм. Поэтому, чем выше располагается опухоль в прямой кишке, тем меньше возможность подведения к ней активную зону излучателя.

Заключение

Наш опыт и анализ литературы свидетельствуют о необходимости строгого отбора больных для различных способов СВЧГТ, а также выбора гипертермических устройств и аппликаторов для конкретной локализации опухоли. В противном случае происходит только дискредитация метода. Разработка методов термометрии, способов воздействия ЭМП, позволяющих нагревать опухоли относительно равномерно, с меньшим градиентом температур, а также определение минимальных эффективных тепловых доз, остается приоритетным направлением исследования как при СВЧГТ, так и других методах ГТ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена одним автором.
Поступила: 18.09.2021. Принята к публикации: 22.10.2021.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. The article was prepared by one author.
Article received: 18.09.2021. Accepted for publication: 22.10.2021.

Possibilities of Local Microwave Hyperthermia in Oncology

O.K. Kurpeshev

Siberian Scientific Research Institute of Hyperthermia, Novosibirsk, Russia.

Contact person: Orazakhmet Kerimbaevich Kurpeshev, e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

CONTENTS

The review analyzes the features of the interaction of electromagnetic (EM) energy with various tissues and the temperature distribution in model, experimental and clinical studies from emitters for external and intracavitary microwave hyperthermia (MWHT). The effect of MWHT on the antitumor efficacy of radiation (RT) and / or chemotherapy (CT), as well as toxic effects on normal tissues, was studied. Based on the literature data and our own experience, some approaches to the treatment of cancer patients have been identified. The general principles of the method, the design features of the applicators and their role in creating a hyperthermic regime in tumors of superficial and subsurface localization are also considered. The development of methods for thermometric control and supply of the EM field, allowing relatively uniform heating of tumors, as well as the determination of the minimum effective thermal doses, remains a priority area of research both in MW and other hyperthermia methods.

Based on the literature data and our own experience, some approaches to the treatment of cancer patients have been identified.

Keywords*: hyperthermia, microwave radiation, radiation therapy, chemotherapy, thermoradiotherapy, thermochemoradiation therapy*

For citation: Kurpeshev OK. Possibilities of Local Microwave Hyperthermia in Oncology. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):81–92.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-81-92

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Изд-во «Высшая школа». 2004. 549 с.
2. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухоли. Часть 2. Роль взаимоотношений стромы и паренхимы в эффективности химиотерапии // Российский онкологический журнал. 2003. № 1. С. 50-2.
3. Chaffer CL, Brueckmann I, Scheel C, Kaestli AJ, Wiggins PA, Rodrigues LO, Brooks M, Reinhardt F, Su Y, Polyak K, Arendt LM, Kuperwasser C, Bierie B, Weinberg RA. Normal and Neoplastic Nonstem Cells Can Spontaneously Convert to a Stem-Like State. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS). 2011;108(19):7950–5. DOI: 10.1073/ pnas.1102454108.
4. Heddleston JM, Li Z, Lathia JD, Bao S, Hjelmeland AB, Rich JN. Hypoxia Inducible Factors in Cancer Stem Cells. Br. J. Cancer. 2010;102(5):789–95. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605551.
5. Van der Heijden AG, Dewhirst MW. Effects of Hyperthermia in Neutralizing Mechanisms of Drug Resistance in Non-Muscleinvasive Bladder Cancer. Int. J. Hyperthermia. 2016;32(4):434–45. http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2016.1155761.
6. Ohguri T. Current Status of Clinical Evidence for Electromagnetic Hyperthermia on Prospective Trials. Thermal Med. 2015;31(2):5–12.
7. Курпешев О.К., van der Zee J. Анализ результатов рандомизированных исследований по гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018;63(3):52–67. DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640.
8. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Рожнов В.А., Гулидов И.А., Барышев В.В., Буякова М.Е. Вдовина С.Н., Курпешев О.К., Подлесных Н.И. Одновременное применение химио- и лучевой терапии при самостоятельном консервативном и комбинированном лечении больных местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2007:1:18–22.
9. Курпешев О.К. Закономерности радиосенсибилизирующего и повреждающего эффектов гипертермии на нормальные и опухолевые ткани. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Обнинск, 1989. 35 с.
10. Курпешев О.К., Van der Zee J. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018;63(1): 57-77. DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227.
11. Abe M, Hiraoka M, Takahashi MI, Egawa S, Matsuda C, Onoyama Y, Morita K, Kakehi M, Sugahara T. Multi-Institutional Studies on Hyperthermia Using an 8-MHz Radiofrequency Capacitive Heating Device (Thermotron RF-8) in Combination With Radiation for Cancer Therapy. Cancer 1986;58(8):1589–95.
12. Курпешев О.К., van der Zee J. Локорегионарная гипертермия злокачественных опухолей − методики, термометрия, аппаратура // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017;62(5):53–63. DOI 10.12737/article_59f30321207ef4.88932385.
13. Johnson CC, Guy AW. Nonionizing Electromagnetic Wave Effects in Biological Materials and Systems. Proceedings of IEEE. 1972;60(6):692–718.
14. Trefná H.D., Crezee H., Schmidt M, Marder D, Lamprecht U, Ehmann M, Nadobny J, Hartmann J, Lomax N, Abdel-Rahman S, Curto S, Bakker A, Hurwitz MD, Diederich CJ, Stauffer PR, Van Rhoon GC. Quality Assurance Guidelines for Superficial Hyperthermia Clinical Trials: I. Clinical requirements. Int J Hyperthermia, 2017. http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2016.1277791
15. Kok HP, De Greef M, Correia D, Vorde Sive Vording Zum, Van Stam PJ. Gelvich EA, Bel A, Crezee J. FDTD Simulations to Assess the Performance of CFMA-434 Applicators for Superficial Hyperthermia. Int J Hyperthermia. 2009;25: 462-476.
16. Kok HP, Cressman ENK., Ceelen W, Brace CL, Ivkov R, Grüll H. ter Haarj G, Wustk P, Crezeea J. Heating Technology for Malignant Tumors: a Review. Int J Hyperthermia. 2020 ; 37(1): 711-741. doi:10.1080/02656736.2020.1779357.
17. Guirado FN, Martinez JC, Sanchez AF. Hipertermia Oncológica Profunda Conformada Provocada por Campos Electromagnéticos No Ionizantes. Conformed Deep Oncologic Hyperthermia Caused by Electromagnetic Fields. Rev. Fis. Med. 2018;19(1):11–44.
18. Kok HP, Correia D, de Greef M, Van Stam G, Bel A, Crezee J. SAR Deposition by Curved CFMA-434 Applicators for Superficial Hyperthermia: Measurements and Simulations. Int J Hyperthermia. 2010;26(2):171–84.
19. De Bruijne M, Wielheesen DHM., van der Zee J, Chavannes N, Van Rhoon GC. Benefits of Superficial Hyperthermia Treatment Planning: Five Case Studies. Int J Hyperthermia. 2007;23(5):417–29.
20. Petrovich Z, Debicki P, Astrahan MA, Baert L. Clinical Practice of Intracavitary Thermoradiotherapy. Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy Volume 2: Clinical Applications 1996. P. 263–74.
21. Roos DI, Seegenschmiedt MH, Sorbe B. Intracavitary Heating Technologies. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC. (eds). Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy. Medical Radiology (Diagnostic Imaging and Radiation Oncology). Springer, Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995. P. 321–29.
22. Kok HP, van Haaren PMA, van de Kamer JB, Crezee J. Theoretical Comparison of Intraluminal Heating Techniques. Int J Hyperthermia. 2007;23(4):395–411. DOI: 10.1080/02656730701344520.
23. Силин А.О. Особенности пространственного распределения электромагнитных полей медицинских СВЧ-аппликаторов // Системи обробки інформації. 2015;136(11):163–6.
24. Kurosaki H, Sakurai H, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Akimoto T, Takahashi T, Furuta M, Saitoh J-I, Hayakawa K, Niibe H. Biological Cell Survival Mapping for Radiofrequency Intracavitary Hyperthermia Combined with Simultaneous High Dose-Rate Intracavitary Irradiation. Jpn. J. Cancer Res. 2001;92:95–102.
25. Kang M, Liu WQ, Qin YT, Wei Z-X, Wang R-S. Long-Term Efficacy of Microwave Hyperthermia Combined with Chemoradiotherapy in Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma with Cervical Lymph Node Metastasis. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14:7395–400.
26. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangelis G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM. Randomized Trial of Hyperthermia as Adjuvant to Radiotherapy for Recurrent or Metastatic Malignant Melanoma. Lancet. 1995;345(8949):540–3.
27. Egawa S, Tsukiyama I, Watanabe S, Ohno Y, Morita K, Tominaga S, Onoyama Y, Hashimoto S, Yanagawa S, Uehara S, Abe M, Mochizuki S, Sugiyama A, Inore T. A Randomized Clinical Trial of Hyperthermia and Radiation Versus Radiation Alone for Superficially Located Cancers. J Jpn. Soc Ther Radiol Oncol. 1989;1:135–40.
28. Perez CA, Pajak T, Emami B, Tupchong L, Rubin P. Randomized Phase III Study Comparing Irradiation and Hyperthermia with Irradiation Alone in Superficial Measurable Tumors. Final Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1991;14(2):133–41.
29. Valdagni R, Amichetti M. Report of Long-Term Follow-Up in a Randomized Trial Comparing Radiation Therapy and Radiation Therapy Plus Hyperthermia to Metastatic Lymphnodes in Stage IV Head and Neck Patients. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1994;28:163–9.
30. International Collaborative Hyperthermia Group (Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, González González D, Liu FF, Goodman P, Sherar M. Hyperthermia in the Treatment of Superficial Localized Primary and Recurrent Breast Cancer – Results From Five Randomized Controlled Trials. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1996;35:731–44.
31. Vargas HI, Dooley WC, Fenn AJ, Tomaselli MB. Study of Preoperative Focused Microwave Phased Array Thermotherapy in Combination with Neoadjuvant Anthracycline-Based Chemotherapy for Large Breast Carcinomas. Cancer Therapy. 2007;5:401–8.
32. Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, Lamb MH, Bayliss EJ, Shepherd JM, Cassidy B. Adjuvant VHF Therapy in Locally Recurrent and Primary Unresectable Rectal Cancer. Australias Radiol. 1996;40(3):298–305.
33. Shchepotin IB, Evans SRT, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P. Intensive Preoperative Radiotherapy with Local Hyperthermia for the Treatment of Gastric Carcinoma. Surg Oncol. 1994;3(1):37–44.
34. Масленникова А.В. Термолучевая и химиолучевая терапия местно-распространенного рака глотки и гортани. – Нижний Новгород: Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2008. 37 с.
35. Kouloulias V, Triantopoulou S, Vrouvas J. Gennatas K, Ouzounoglou N, Kouvaris J, Karaiskos P, Aggelakis P, Antypas C, Zygogianni A, Papavasiliou K, Platoni K, Kelekis N. Combined Chemoradiotherapy with Local Microwave Hyperthermia for Treatment of T3N0 Laryngeal Carcinoma: A Retrospective Study with Long-Term Follow-Up. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014;34(3):167–73.
36. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. М., 1998. 115 с.
37. Курпешев О.К., Зубарев А.Л. Результаты химио- и термолучевой терапии больных с саркомой мягких тканей, подвергшихся и не подвергшихся опера-

тивному вмешательству // Онкология. 2006;8(3):255–9.
38. Курпешев О.К., Рагулин Ю.А., Мозеров С.А., Орлова А.В., Лебедева Т.В. Возможности локальной гипертермии при лечении больных отечной формой рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2016;62(5):680–7.
39. Chen HW, Fan JJ, Luo W. A Randomized Trial of Hyperthermo-Radiochemotherapy for Uterine Cervix Cancer. Chinese J. Clin. Oncol. 1997;24:249–51.
40. Wang J, Li D, Chen NA. A Clinical Study on Intraluminal Hyperthermia Combined with External Irradiation for Esophageal Carcinoma. Chinese J Cancer Research. 1996;8(3):200–04.
41. You Q-S, Wang R-Z, Suen G-Q. Yan F-C, Gao Y-J, Cui S-R, Zhao J-H, Zhao T-Z, Ding L. Combination Preoperative Radiation and Endocavitary Hyperthermia for Rectal Cancer: Long-Term results of 44 Patients. Int J Hyperthermia. 1993;9(1):19–24.
42. Qingshan Y, Shuhua Q, Min L, Rueizhi W. Clinical Results of Thermoradiotherapy of Patients with Carcinoma of Rectum. Jpn J Hyperthermic Oncol. 1996;12(3):251. (Abstracts. The First Congress of the Asian Society of Hypert. Oncol. (ASHO), 1996. AO-21).
43. Hua Y, Ma S, Fu Z, Hu Q, Wang L, Piao Y. Intracavity Hyperthermia in Nasopharyngeal Cancer: A Phase III Clinical Study. Int J Hyperthermia. 2011;27(2):180–6. DOI:10.3109/02656736.2010.503982.
44. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant Combined Microwave Induced Local Hyperthermia and Topical Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Superficial Bladder Cancer. J Urol. 1996;155(4):1227–32.
45. Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-Term Outcomes of a Randomized Controlled Trial Comparing Thermochemotherapy with Mitomycin-C Alone as Adjuvant Treatment for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC). BJU International. 2011;107(6):912–18.
46. Кныш В.И., Голдобенко Г.В., Ким Ф.П., Кожушков А.И., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Ожиганов Е.Л. Терморадиотерапия местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 1991;27(2):33–46.
47. Невольских А.А. Влияние локальной гипертермии на отдаленные результаты комбинированного лечения местно-распространенного рака прямой кишки. Обнинск: Диссертация канд. мед. наук, 2001. 118 стр.
48. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А., Курпешева А.К. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). Обнинск, 2007. 219 с.
49. Власов О.А., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Гордеев С.С., Царюк В.Ф., Алиев В.А. Редукция стадии заболевания и показатели лечебного патоморфоза при различных вариантах программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки // Онкологическая колопроктология. 2018;8(2):63–72.
50. Барсуков Ю.А., Кныш В.И., Ткачев С.И., Николаев А.В., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Перевощиков А.Г., Градюшко А.Т., Шестопалова И.М., Алиев В.А., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Глебовская В.В. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки в условиях полирадиомодификации // Вестник Московского онкологического общества. 2009. № 2. С. 3–7.
51. Малихов А.Г. Современная стратегия лечения больных операбельным раком прямой кишки. –М.: Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2015. 42 с.
52. Иванов С.А., Петров Л.О., Ерыгин Д.В., Гулидов И.А., Карпов А.А. Непосредственная эффективность термохимиолучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки // Исследования и практика в медицине. 2020; 7(3): 10–20. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-1
53. Li R-Y, Lin SY, Wang P. Long-Time Results of Cervix Cancer in Hyperthermia Combined with Radiotherapy. Jpn J Hyperthermic Oncol. 1996;12(3):257. (Abstracts. The First Congress of the Asian Society of Hypert. Oncol. (ASHO), 1996. AP-46).
54. Li DJ, Chou CK, Luk KH, Wang JH, Xie CF, McDougall JA, Huang GZ. Design of Intracavitary Microwave Applicators for the Treatment of Uterine Cervix Carcinoma. Int J Hyperthermia. 1991;7(7):693–701.
55. Малихов Г.Г. Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. М.: Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2004. 23 с.
56. Ким Д.Ф. Комбинированное органосохраняющее лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. М.: Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2014. 24 с.
57. Kouloulias V, Plataniotis G, Kouvaris J, Dardoufas C, Gennatas C, Uzunoglu N, Papavasiliou C, Vlahos L. Chemoradiotherapy Combined with Intracavitary Hyperthermia for Anal Cancer: Feasibility and Long-Term Results from a Phase II Randomized Trial. Am. J. Clin. Oncol. 2005;28(1):91–9.
58. Козлов А.А. Роль СВЧ-гипертермии в паллиативном лечении больных раком предстательной железы и рецидивами рака мочевого пузыря. Санкт-Петербург: Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2006. 24 с.
59. Карнаух П.А. Многокомпонентное лечение больных раком предстательной железы. М.: Автореф. дисс. докт. мед. наук, 2007. 42 с.
60. Расулов А.О., Гордеев С.С., Иванов В.А., Барсуков Ю.А., Малихов А.Г., Байчоров А.Б., Ткачев С.И., Козак Е.Н. Короткий курс предоперационной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией, локальной гипертермией и пролонгированным интервалом до операции в лечении рака прямой кишки: исследование II фазы // Онкологическая колопроктология. 2016;6(4):24–30. DOI: 10.17650/2220 3478 2016 6 4 24 30.
61. Van der Zee J, Van der Holt B, Rietveld PJM, Helle PA, Wijnmaalen AJ, Van Putten WLJ. Van Rhoon GC. Reirradiation Combined with Hyperthermia in Recurrent Breast Cancer Results in a Worthwhile Local Palliation. Br J Cancer. 1999;79(3/4), 483–490.
62. Liang S-B, Deng Y-M, Zhang N. Prognostic Significance of Maximum Primary Tumor Diameter in Nasopharyngeal Carcinoma. BMC Cancer 2013;13:260. DOI:10.1186/1471-2407-13-260. http://www.biomed central.com/1471-2407/13/260
63. Zlobec I, Minoo P, Karamitopoulou E. Rolecofi Tumor Size in the Preoperative Management of Rectal Cancer Patients. BMC Gastroenterology 2010;10:61–9. http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/61
64. Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н., Смирнова С.Г. Неоадъювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки. Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2015;1:13-20

REFERENCES

1. Yarmonenko SP, Wainson AA. Radiobiology of humans and animals. –M.: Publishing house “Higher School”. 2004. 549 pp. (In Russ.).
2. Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YuS, Berdov BA. Development mechanisms and ways to overcome tumor chemoresistance. Part 2. The role of the relationship of stroma and parenchyma in the effectiveness of chemotherapy. Russian Oncological J. 2003;1:50–2. (In Russ.).
3. Chaffer CL, Brueckmann I, Scheel C, Kaestli AJ, Wiggins PA, Rodrigues LO, Brooks M, Reinhardt F, Su Y, Polyak K, Arendt LM, Kuperwasser C, Bierie B, Weinberg RA. Normal and Neoplastic Nonstem Cells Can Spontaneously Convert to a Stem-Like State. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS). 2011;108(19):7950–5. DOI: 10.1073/pnas.1102454108.
4. Heddleston JM, Li Z, Lathia JD, Bao S, Hjelmeland AB, Rich JN. Hypoxia Inducible Factors in Cancer Stem Cells. Br. J. Cancer. 2010;102(5):789–95. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605551.
5. Van der Heijden AG, Dewhirst MW. Effects of Hyperthermia in Neutralizing Mechanisms of Drug Resistance in Non-Muscleinvasive Bladder Cancer. Int. J. Hyperthermia. 2016;32(4):434–45. http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2016.1155761.
6. Ohguri T. Current Status of Clinical Evidence for Electromagnetic Hyperthermia on Prospective Trials. Thermal Med. 2015;31(2):5–12.
7. Kurpeshev OK, van der Zee J. Analysis of the Results of Randomized Studies of Hyperthermia in Oncology. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(3):52–67. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640.
8. Pankratov VA, Andreev VG, Rozhnov VA, Gulidov IA, Baryshev VV, Buyakova ME, Vdovina SN, Kurpeshev OK, Podlesnykh NI. Simultaneous use of Chemotherapy and Radiation Therapy in Self-Conservative and Combined Treatment of Patients with Locally Advanced Cancer of the Larynx and Laryngopharynx. Siberian J. Oncology. 2007;1:18–22. (In Russ.).
9. Kurpeshev OK. Patterns of the Radiosensitizing and Damaging Effects of Hyperthermia on Normal and Tumor Tissues. Author’s abstract. diss. PhD, MD. Obninsk, 1989. 35 pp. (In Russ.).
10. Kurpeshev OK, Van der Zee J. The Experimental Basis for the Use of Hyperthermia in Oncology. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(1):57-77. (in Russ.). DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227.
11. Abe M, Hiraoka M, Takahashi MI, Egawa S, Matsuda C, Onoyama Y, Morita K, Kakehi M, Sugahara T. Multi-Institutional Studies on Hyperthermia Using an 8-MHz Radiofrequency Capacitive Heating Device (Thermotron RF-8) in Combination With Radiation for Cancer Therapy. Cancer 1986;58(8):1589–95.
12. Kurpeshev OK, van der Zee J. Locoregional Hyperthermia of Malignant Tumors Methods, Thermometry, Equipment. Medical Radiology and Radiation Safety. 2017;62(5):53–63. (In Russ.). DOI 10.12737/article_59f30321207ef4.88932385.
13. Johnson CC, Guy AW. Nonionizing Electromagnetic Wave Effects in Biological Materials and Systems. Proceedings of IEEE. 1972;60(6):692–718.
14. Trefná H.D., Crezee H., Schmidt M, Marder D, Lamprecht U, Ehmann M, Nadobny J, Hartmann J, Lomax N, Abdel-Rahman S, Curto S, Bakker A, Hurwitz MD, Diederich CJ, Stauffer PR, Van Rhoon GC. Quality Assurance Guidelines for Superficial Hyperthermia Clinical Trials: I. Clinical requirements. Int J Hyperthermia, 2017. http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2016.1277791
15. Kok HP, De Greef M, Correia D, Vorde Sive Vording Zum, Van Stam PJ. Gelvich EA, Bel A, Crezee J. FDTD Simulations to Assess the Performance of CFMA-434 Applicators for Superficial Hyperthermia. Int J Hyperthermia. 2009;25: 462-476.
16. Kok HP, Cressman ENK., Ceelen W, Brace CL, Ivkov R, Grüll H. ter Haarj G, Wustk P, Crezeea J. Heating Technology for Malignant Tumors: a Review. Int J Hyperthermia. 2020;37(1): 711-741. doi:10.1080/02656736.2020.1779357.
17. Guirado FN, Martinez JC, Sanchez AF. Hipertermia Oncológica Profunda Conformada Provocada por Campos Electromagnéticos No Ionizantes. Conformed Deep Oncologic Hyperthermia Caused by Electromagnetic Fields. Rev. Fis. Med. 2018;19(1):11–44.
18. Kok HP, Correia D, de Greef M, Van Stam G, Bel A, Crezee J. SAR Deposition by Curved CFMA-434 Applicators for Superficial Hyperthermia: Measurements and Simulations. Int J Hyperthermia. 2010;26(2):171–84.
19. De Bruijne M, Wielheesen DHM., Van der Zee J, Chavannes N, Van Rhoon GC. Benefits of Superficial Hyperthermia Treatment Planning: Five Case Studies. Int J Hyperthermia. 2007;23(5):417–29.
20. Petrovich Z, Debicki P, Astrahan MA, Baert L. Clinical Practice of Intracavitary Thermoradiotherapy. Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy Volume 2: Clinical Applications 1996. P. 263–74.
21. Roos DI, Seegenschmiedt MH, Sorbe B. Intracavitary Heating Technologies. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC. (eds). Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy. Medical Radiology (Diagnostic Imaging and Radiation Oncology). Springer, Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995. P. 321–29.
22. Kok HP, van Haaren PMA, van de Kamer JB, Crezee J. Theoretical Comparison of Intraluminal Heating Techniques. Int J Hyperthermia. 2007;23(4):395–411. DOI: 10.1080/02656730701344520.
23. Silin AO. Features of the Spatial Distribution of Electromagnetic Fields of Medical Microwave Applicators. Processing Systems Information. 2015;136(11):163–6. (In Russ.).
24. Kurosaki H, Sakurai H, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Akimoto T, Takahashi T, Furuta M, Saitoh J-I, Hayakawa K, Niibe H. Biological Cell Survival Mapping for Radiofrequency Intracavitary Hyperthermia Combined with Simultaneous High Dose-Rate Intracavitary Irradiation. Jpn. J. Cancer Res. 2001;92:95–102.
25. Kang M, Liu WQ, Qin YT, Wei Z-X, Wang R-S. Long-Term Efficacy of Microwave Hyperthermia Combined with Chemoradiotherapy in Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma with Cervical Lymph Node Metastasis. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14:7395–400.
26. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangelis G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM. Randomized Trial of Hyperthermia as Adjuvant to Radiotherapy for Recurrent or Metastatic Malignant Melanoma. Lancet. 1995;345(8949):540–3.
27. Egawa S, Tsukiyama I, Watanabe S, Ohno Y, Morita K, Tominaga S, Onoyama Y, Hashimoto S, Yanagawa S, Uehara S, Abe M, Mochizuki S, Sugiyama A, Inore T. A Randomized Clinical Trial of Hyperthermia and Radiation Versus Radiation Alone for Superficially Located Cancers. J Jpn. Soc Ther Radiol Oncol. 1989;1:135–40.
28. Perez CA, Pajak T, Emami B, Tupchong L, Rubin P. Randomized Phase III Study Comparing Irradiation and Hyperthermia with Irradiation Alone in Superficial Measurable Tumors. Final Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1991;14(2):133–41.

29. Valdagni R, Amichetti M. Report of Long-Term Follow-Up in a Randomized Trial Comparing Radiation Therapy and Radiation Therapy Plus Hyperthermia to Metastatic Lymphnodes in Stage IV Head and Neck Patients. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1994;28:163–9.
30. International Collaborative Hyperthermia Group (Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, González González D, Liu FF, Goodman P, Sherar M. Hyperthermia in the Treatment of Superficial Localized Primary and Recurrent Breast Cancer – Results From Five Randomized Controlled Trials. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1996;35:731–44.
31. Vargas HI, Dooley WC, Fenn AJ, Tomaselli MB. Study of Preoperative Focused Microwave Phased Array Thermotherapy in Combination with Neoadjuvant Anthracycline-Based Chemotherapy for Large Breast Carcinomas. Cancer Therapy. 2007;5:401–8.
32. Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, Lamb MH, Bayliss EJ, Shepherd JM, Cassidy B. Adjuvant VHF Therapy in Locally Recurrent and Primary Unresectable Rectal Cancer. Australias Radiol. 1996;40(3):298–305.
33. Shchepotin IB, Evans SRT, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P. Intensive Preoperative Radiotherapy with Local Hyperthermia for the Treatment of Gastric Carcinoma. Surg Oncol. 1994;3(1):37–44.
34. Maslennikova AV. Thermoradiation and Chemoradiotherapy of Localized Cancer of the Pharynx and Larynx. – Author's Abstract. Diss. PhD Med. Nizhny Novgorod. 2008. 37 pp. (In Russ.).
35. Kouloulias V, Triantopoulou S, Vrouvas J. Gennatas K, Ouzounoglou N, Kouvaris J, Karaiskos P, Aggelakis P, Antypas C, Zygogianni A, Papavasiliou K, Platoni K, Kelekis N. Combined Chemoradiotherapy with Local Microwave Hyperthermia for Treatment of T3N0 Laryngeal Carcinoma: A Retrospective Study with Long-Term Follow-Up. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014;34(3):167–73.
36. Andreev VG, Mardynsky YuS. Beam and Combined Treatment of Laryngeal Cancer. Moscow. 1998. 115 pp. (In Russ.).
37. Kurpeshev OK, Zubarev AL. The Results of Chemo- and Thermo-Radiation Therapy of Patients with Soft Tissue Sarcoma Who Underwent and Did Not Undergo Surgery. Oncology. 2006;8(3):255–9. (In Russ.).
38. Kurpeshev OK, Ragulin YuA., Mozerov SA, Orlova AV, Lebedeva TV. Possibilities of Local Hyperthermia in the Treatment of Patients with Edematous Form of Breast Cancer. Problems in Oncology. 2016;62(5):680–7. (In Russ.).
39. Chen HW, Fan JJ, Luo W. A Randomized Trial of Hyperthermo-Radiochemotherapy for Uterine Cervix Cancer. Chinese J. Clin. Oncol. 1997;24:249–51.
40. Wang J, Li D, Chen NA. A Clinical Study on Intraluminal Hyperthermia Combined with External Irradiation for Esophageal Carcinoma. Chinese J Cancer Research. 1996;8(3):200–04.
41. You Q-S, Wang R-Z, Suen G-Q. Yan F-C, Gao Y-J, Cui S-R, Zhao J-H, Zhao T-Z, Ding L. Combination Preoperative Radiation and Endocavitary Hyperthermia for Rectal Cancer: Long-Term results of 44 Patients. Int J Hyperthermia. 1993;9(1):19–24.
42. Qingshan Y, Shuhua Q, Min L, Rueizhi W. Clinical Results of Thermoradiotherapy of Patients with Carcinoma of Rectum. Jpn J Hyperthermic Oncol. 1996;12(3):251. (Abstracts. The First Congress of the Asian Society of Hypert. Oncol. (ASHO), 1996. AO-21).
43. Hua Y, Ma S, Fu Z, Hu Q, Wang L, Piao Y. Intracavity Hyperthermia in Nasopharyngeal Cancer: A Phase III Clinical Study. Int J Hyperthermia. 2011;27(2):180–6. DOI:10.3109/02656736.2010.503982.
44. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant Combined Microwave Induced Local Hyperthermia and Topical Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Superficial Bladder Cancer. J Urol. 1996;155(4):1227–32.
45. Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-Term Outcomes of a Randomized Controlled Trial Comparing Thermochemotherapy with Mitomycin-C Alone as Adjuvant Treatment for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC). BJU International. 2011;107(6):912–18.
46. Knysh V, Goldobenko GV, Kim FP, Kozhushkov AI, Barsukov YA, Tkachev SI, Ozhiganov EL. Thermoradiotherapy of Locally Advanced and Recurrent Colorectal Cancer. Jornal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 1991;27(2):33–46. (In Russ.).
47. Nevolskikh AA. The Effect of Local Hyperthermia on the Long-Term Results of the Combined Treatment of Locally Advanced Colorectal Cancer. Author's Abstract. Diss. PhD Med. Obninsk. 2001. 118 p. (In Russ.).
48. Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YuS, Berdov BA, Kurpesheva AK. Local Hyperthermia in Radiation Therapy of Malignant Tumors (Experimental-Clinical Trial). Obninsk, 2007. 219 pp. (In Russ.).
49. Vlasov OA, Barsukov YA, Tkachev SI, Gordeev SS, Tsaryuk VF, Aliev VA. Reduction of the Stage of the Disease and Indices of Therapeutic Pathomorphosis in Various Variants of the Polyradiomodification Program in the Combined Treatment Regimens for Patients with Rectal Cancer. Oncological Coloproctology, 2018;8(2):63–72. (In Russ.).
50. Barsukov YA, Knysh VI, Tkachev SI, Nikolaev AV, Oltarzhevskaya ND, Korovina MA, Perevoshchikov AG, Gradyushko AT, Shestopalova IM, Aliev VA, Kuzmichev DV, Mamedli ZZ, Glebovskaya VV. Results of the Combined Treatment of Colorectal Cancer under Conditions of Polyradiomodification. Bulletin of the Moscow Cancer Society. 2009;2:3–7. (In Russ.).
51. Malikhov AG. Modern Treatment Strategy for Patients with Operable Rectal Cancer. Author's Abstract. Diss. PhD Med. Moscow. 2015. 42 pp. (In Russ.).
52. Ivanov SA, Petrov LO, Erygin DV, Gulidov IA, Karpov AA. Direct Effectiveness of Adding Local Hyperthermia to the Scheme of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. Research and Practical Medicine Journal. 2020;7(3):10–20. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-1
53. Li R-Y, Lin SY, Wang P. Long-Time Results of Cervix Cancer in Hyperthermia Combined with Radiotherapy. Jpn J Hyperthermic Oncol. 1996;12(3):257. (Abstracts. The First Congress of the Asian Society of Hypert. Oncol. (ASHO), 1996. AP-46).
54. Li DJ, Chou CK, Luk KH, Wang JH, Xie CF, McDougall JA, Huang GZ. Design of Intracavitary Microwave Applicators for the Treatment of Uterine Cervix Carcinoma. Int J Hyperthermia. 1991;7(7):693–701.
55. Malikhov GG. Combined and Complex Treatment of Patients with Squamous Cancer of the Anal Canal. Author's Abstract. Diss. PhD Med. Moscow. 2004. 23 pp. (In Russ.).
56. Kim DF. Combined Organ-Preserving Treatment of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. Author's Abstract. Diss. PhD Med. Moscow. 2014. 24 pp. (In Russ.).
57. Kouloulias V, Plataniotis G, Kouvaris J, Dardoufas C, Gennatas C, Uzunoglu N, Papavasiliou C, Vlahos L. Chemoradiotherapy Combined with Intracavitary Hyperthermia for Anal Cancer: Feasibility and Long-Term Results From a Phase II Randomized Trial. Am. J. Clin. Oncol. 2005;28(1):91–9.
58. Kozlov AA. The Role of Microwave Hyperthermia in the Palliative Treatment of Patients with Prostate Cancer and Recurrence of Bladder Cancer. Author's Abstract. Diss. PhD Med. St. Petersburg. 2006. 24 pp. (In Russ.).
59. Karnaukh PA. Multiple Treatment of Patients With Prostate Cancer. Author's Abstract. Diss. PhD Med. Moscow. 2007. 42 pp. (In Russ.).
60. Rasulov AO, Gordeev SS, Ivanov VA, Barsukov YA, Malikhov AG, Baichorov AB, Tkachev SI, Kozak E.N. A Short Course of Preoperative Radiation Therapy in Combination with Chemotherapy, Local Hyperthermia, and a Prolonged Interval Before Surgery in the Treatment of Rectal Cancer: Phase II study. Oncological Coloproctology. 2016;6(4):24–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2220 3478 2016 6 4 24 30.
61. Van der Zee J, Van der Holt B, Rietveld PJM, Helle PA, Wijnmaalen AJ, Van Putten WLJ. Van Rhoon GC. Reirradiation Combined with Hyperthermia in Recurrent Breast Cancer Results in a Worthwhile Local Palliation. Br J Cancer. 1999;79(3/4), 483–490.
62. Liang S-B, Deng Y-M, Zhang N. Prognostic Significance of Maximum Primary Tumor Diameter in Nasopharyngeal Carcinoma. BMC Cancer 2013;13:260. DOI:10.1186/1471-2407-13-260. http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/260
63. Zlobec I, Minoo P, Karamitopoulou E. Rolecofi Tumor Size in the Preoperative Management of Rectal Cancer Patients. BMC Gastroenterology 2010;10:61–9. http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/61
64. Erygin DV, Berdov BA, Nevolskikh AA, Titova LN, Smirnova SG. Neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced colorectal cancer. Oncology J. named P.A. Herzen. 2015;1:13-20. (In Russ.).

В. А. Лисин

ОСОБЕННОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОНИТОРНЫХ ДОЗ В НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ НА ЦИКЛОТРОНЕ У-120

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Контактное лицо: Валерий Андреевич Лисин, e-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ возможных способов определения мониторных доз при нейтронной терапии на циклотроне У-120 и в выбор способа мониторирования, обеспечивающего наибольшую точность подведения к опухоли назначенной очаговой дозы нейтронов.

Материал и методы: С помощью дифференциального метода, в котором применены две ионизационные камеры с различной чувствительностью к нейтронному излучению, измерены распределения поглощенной дозы терапевтического пучка циклотрона У-120 в тканеэквивалентной среде. Проведено сравнение степени радиационного воздействия на облучаемые ткани при различных способах определения мониторных доз. В основу оценки степени радиационного воздействия положена линейно-квадратичная модель.

Результаты: При дозиметрических исследованиях установлено, что в терапевтическом пучке циклотрона У-120 присутствует сопутствующее гамма-излучение, вклад которого в суммарную нейтронно-фотонную дозу возрастает с ростом глубины облучаемой среды. Присутствие в нейтронном пучке гамма-излучения создает необходимость поиска корректного способа мониторирования нейтронной терапии. Проведено сравнение степеней радиационного воздействия на облучаемую опухолевую ткань при различных способах определения мониторных доз. Установлено, что при назначении нейтронно-фотонной дозы, отождествляемой с дозой нейтронов, при равных нейтронно-фотонных дозах доза нейтронов в опухоли изменяется в зависимости от глубины ее залегания, что может привести к некорректному выводу об эффективности нейтронной терапии в зависимости от разовой очаговой дозы и в отношении различных режимов фракционирования дозы.

Выводы: Анализ полученных результатов показал, что задача наиболее точно может быть решена при использовании методики, при которой мониторный коэффициент и мониторные дозы определяются по распределению дозы нейтронов при учете вклада дозы гамма-излучения в суммарную нейтронно-фотонную дозу.

Ключевые слова: *нейтронная терапия, мониторные дозы, линейно-квадратичная модель*

Для цитирования: Лисин В. А. Особенности определения мониторных доз в нейтронной терапии на циклотроне У-120 //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021.Т.66. №6. С. 93–98

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-93-98

Введение

Одним из важнейших параметров лучевой терапии (ЛТ) для пациентов со злокачественными новообразованиями является продолжительность сеанса терапии. При проведении процедуры на гамма-аппаратах интенсивность излучения в течение сеанса не изменяется, и его продолжительность определяется временем, за которое к очагу-мишени подводится назначенная доза. Длительность сеанса *в единицах времени* рассчитывают с учетом мощности дозы источника излучения, глубины залегания опухоли, площади поля облучения и некоторой другой информации. В ЛТ, выполняемой на ускорителях заряженных частиц, такой подход невозможен, поскольку интенсивность излучения ускорителя может существенно изменяться не только от сеанса к сеансу, но даже в течение одного сеанса терапии. Поэтому для достижения высокой точности в отпуске очаговой дозы продолжительность сеанса при использовании ускорителей определяют не по времени, *а путем контроля дозы, измеряемой дозиметром-монитором,* работающим в интегральном режиме [1]. Между показаниями дозиметра-монитора и дозой в опухоли устанавливают однозначную связь. Для установления такой связи при подготовке ускорителя к проведению терапии определяют так называемый *мониторный коэффициент* как соотношение показаний двух ионизационных камер, установленных в разных местах радиационного поля, образуемого терапевтическим пучком излучения. Взаимное пространственное расположение ионизационных камер может быть изначально различным, но должно оставаться неизменным от сеанса к сеансу терапии. При неизменном взаимном пространственном расположении камер обоих дозиметров отношение доз, измеренных ими за один и тот же интервал времени, остается постоянным при любых изменениях мощности дозы излучения в терапевтическом пучке. Это отношение называют мониторным коэффициентом и определяют формулой:

$$K_м = \frac{D_м}{d_{осн}} = const, \quad (1)$$

где $D_М$ и $d_{ОСН}$ – дозы, измеренные дозиметром-монитором, (*мониторные единицы)* и основным дозиметром (*Гр*), соответственно.

После проведения измерений мониторный коэффициент $K_М$ приобретает конкретное численное значение с размерностью (мон.ед/Гр).

Одним из видов ЛТ является дистанционная терапия быстрыми нейтронами [2 - 7], которая, преимущественно, применяется для лечения пациентов с радиорезистентными опухолями. Проведение нейтронной терапии (НТ) может быть организовано с применением ядерных реакторов [4, 5], нейтронных генераторов [6, 7] и циклотрона У-120 [2, 3]. Циклотрон является циклическим ускорителем и ему, как и применяемым в ЛТ линейным ускорителям, свойственна нестабильность во времени интенсивности излучения в терапевтическом пучке, что ставит вопрос о необходимости контроля продолжительности сеанса НТ с помощью системы мониторирования. В линейном ускорителе, являющемся, чаще всего, источником тормозного излучения, при определении мониторных доз ионизационные камеры обоих дозиметров (и монитора, и контрольного) находятся в поле одного и того же излучения – тормозного. Поэтому процедура мониторирования не содержит каких либо методических особенностей. Иная ситуация имеет место в нейтронной терапии на циклотроне, где терапевтический пучок, по сравнению пучками тормозного излучения линейных укорителей, имеет специфическое отличие, связанное с особенностями взаимодействия нейтронов с облучаемой средой.

Нейтроны на циклотроне У-120 получают путем бомбардировки бериллиевой мишени дейтронами, ускоренными до энергии 15 МэВ, в реакции:

$$ {}^{2}_{1}d + {}^{9}_{4}Be \rightarrow {}^{10}_{5}B + {}^{1}_{0}n. \quad (2)$$

Образованные в реакции (2) нейтроны имеют сплошной энергетический спектр со средней энергией ~ 6,3 МэВ. Являясь незаряженной частицей, нейтрон практически не взаимодействует с электронными оболочками атомов и кулоновским полем ядер, поэтому он способен приближаться на очень малые расстояния к ядрам, которым и передает свою энергию. Различают несколько типов взаимодействия нейтронов с ядрами вещества. К ним относят неупругое рассеяние и ядерные реакции, но основным процессом взаимодействия нейтронов циклотрона У-120 с ядрами облучаемой биологической среды является упругое рассеяние. Упругое рассеяние нейтронов на ядрах можно рассматривать как механическое столкновение двух абсолютно упругих шаров. В результате суммарная кинетическая энергия системы нейтрон – ядро не изменяется, но в результате соударения происходит ее перераспределение между нейтроном и ядром согласно закону сохранения энергии. Величина энергии, переданная рассеивающему ядру, зависит от угла рассеяния α, массы ядра $M_я$ и определяется выражением:

$$E_я = \frac{4M_я}{(1+M_я)^2} E_o \cos^2 \alpha \quad (3)$$

В (3) E_o – начальная энергия налетающего нейтрона; α - угол между направлениями его движения до и после столкновения.

По выражению (3) видно, что максимальная передача энергии осуществляется при лобовом соударении, когда $M_я=1$, а угол α = 0°. Поскольку условие $M_я=1$ характерно для ядер водорода, то в наибольшей степени нейтроны будут терять свою энергию в водородосодержащих средах, к которым относится и биологическая ткань.

Наряду с упругим рассеянием на атомных ядрах облучаемой среды, высока вероятность и радиационного захвата нейтронов ядрами, сопровождающаяся испусканием γ-квантов. Известно, что этот процесс возможен при любой энергии нейтрона и, практически, для любого ядра [8]. Поэтому при взаимодействии нейтронов терапевтического пучка с конструкционными элементами формирующего устройства и биологической тканью возникает сопутствующее γ-излучение. Неизвестность соотношения доз, создаваемых нейтронами и фотонами в облучаемой ткани, большое различие в относительной биологической эффективности (ОБЭ) этих излучений делают неочевидным выбор способа определения мониторных доз при проведении НТ на циклотроне У-120, однако в литературе обозначенная проблема не обсуждалась. Отметим, что присутствие гамма γ-излучения в терапевтическом пучке обнаружено и в работе [7] при организации нейтронной терапии на генераторе НГ-12, но и в этом случае роль фотонного излучения при определении продолжительности сеанса терапии не рассмотрена.

Цель работы – анализ возможных способов определения мониторных доз в НТ на циклотроне У-120 и, далее, выбор такого способа, при котором назначенная доза нейтронов подводилась бы к опухоли с наибольшей точностью.

Материал и методы

Как правило, ионизационную камеру основного дозиметра при определении мониторного коэффициента устанавливают так, что измеренная ею доза соответствует дозе в поверхностном слое тела пациента. Поэтому в случае, если опухоль находится на глубине x_o, абсолютное значение дозы в опухоли $d(x_o)$ связано с абсолютным значением дозы $d_{пов}$ в поверхностном слое ткани соотношением:

$$d_{пов} = d(x_o) \times \frac{D_{от,пов}}{d_{от}(x_o)}, \quad (4)$$

где $D_{от,пов}$ и $d_{от}(x_o)$ – значение относительной дозы в поверхностном слое ткани и в области опухоли соответственно.

При нормировке универсальной зависимости распределения дозы в тканеэквивалентной среде принимают, как правило, $D_{от,пов}$ = 100 %. Поэтому для того, чтобы обеспечить в опухоли заданную дозу $d(x_o)$ при любых колебаниях интенсивности терапевтического пучка во время сеанса терапии, необходимо, чтобы ионизационная камера дозиметра-монитора набрала дозу:

$$D_м = K_м \times d(x_o) \times \frac{100}{d_{отн}(x_o)} \quad (5)$$

Для электронных линейных ускорителей, когда обе камеры регистрируют один и тот же тип излучения (тормозное или электронное) рассмотренный подход является достаточным для организации курса лучевой терапии. Поскольку в терапевтическом пучке циклотрона предполагается присутствие γ -излучения, то для корректного выбора способа мониторирования необходимо иметь полную информацию о дозиметрических характеристиках терапевтического пучка. Для получения такой информации выбран дифференциальный ионизационный метод исследования, в котором применены две ионизационные камеры с существенно различающейся чувствительностью к нейтронному излучению [9, 10]. Высокая чувствительность к нейтронам обеспечивается применением ионизационной камеры из полиэтилена, а низкая – применением камеры из графита. Повышенная чувствительность к нейтронам камеры из полиэтилена обусловлена высоким содержанием в ней атомов водорода, ядрам которых, в соответствии с формулой (3), нейтроны эффективно передают значительную часть своей энергии, что обеспечивает высокую ионизацию в газовом объеме камеры.

Известно, что стенки применяемых для измерений ионизационных камер, согласно теории Брэгга-Грэя, должны соответствовать так называемой равновесной толщине, то есть толщина стенок должна быть равна пробегу самых быстрых вторичных заряженных частиц, образуемых нейтронами в стенках камер. Для определения такой толщины с помощью специальной тонкостенной проходной ионизационной камеры измерено распределение дозы нейтронов на входе в тканеэквивалентную среду, что позволило определить нужные параметры полиэтиленовой и графитовой ионизационных камер. С их помощью проведено исследование радиационного поля, создаваемого терапевтическим пучком, в водном фантоме. Заметим, что при проведении этих измерений еще не возникает необходимость в определении мониторного коэффициента – важно только, чтобы показания обеих ионизационных камер при нахождении их на любой глубине фантома были сняты при одном и том же показании дозиметра-монитора, работающего в интегральном режиме. При обработке результатов измерений применены некоторые закономерности взаимодействия излучения с неоднородными средами [11].

В качестве критерия оптимального способа мониторирования приняты результаты сравнения степени радиационного воздействия на облучаемые ткани при различных способах определения мониторных доз. В основу

оценки степени радиационного воздействия положена линейно-квадратичная модель (ЛКМ), особенности применения которой в нейтронной терапии подробно рассмотрены в работах [12-14]. При определении параметров ЛКМ применены закономерности выживаемости клеток с учетом их радиобиологических параметров [15]. В качестве исходного выражения для расчета суммарного радиационного эффекта от воздействия нейтронно-фотонного облучения на облучаемую ткань применена формула, полученная в работе [14]:

$$СЭ = 0{,}14 \times \{N \times d_н(x_o) \times [44{,}8 + d_н(x_o)] + I \times d_\gamma(x_o) \times [10 + d_\gamma(x_o)]\} \quad (6)$$

В (6) N и I – число сеансов нейтронной и фотонной терапии соответственно; $d_н(x_o)$, $d_\gamma(x_o)$, – доза нейтронов и γ -излучения в облучаемой ткани.

В свою очередь, для того, чтобы корректно оценить степень радиационного воздействия, необходима информация о характеристиках опухолей, при которых проводят НТ, а также о применяемых режимах облучения. Основные локализации опухолей, при которых проводят НТ на циклотроне – опухоли головы и шеи, рак молочной железы (РМЖ) и рак легкого [2, 3]. Значения разовых однократных доз нейтронов для указанных локализаций лежат в диапазоне ~ (0,6 Гр ÷ 2 Гр). Интервал глубин залегания опухолей находится в пределах от ~2 см (РМЖ) до ~15 см (рак легкого), но, в основном, опухоли расположены на глубинах до ~10 см.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 показано распределение поглощенной дозы нейтронов на входе пучка в тканеэквивалентную среду. По графику можно определить, что толщина стенки камеры абсолютного дозиметра должна быть равна ~1,5 мм, поскольку, согласно теории Брэгга – Грэя, пробег самых быстрых частиц соответствует положению максимума распределения дозы в облучаемой среде.

В результате обработки экспериментальных данных найдены в отдельности распределения поглощенных доз нейтронов и γ -излучения терапевтического пучка циклотрона У-120 в тканеэквивалентной среде (рис.2), и определено количественное соотношение между дозами нейтронов и γ -излучения в зависимости от глубины, (рис. 3).

Обработка экспериментальных данных позволила получить эмпирические уравнения, описывающие осевые и профильные распределения поглощенной дозы нейтронов в облучаемой тканеэквивалентной среде. В частности, зависимость, описывающая распределение поглощенной дозы нейтронов в относительных единицах по оси пучка имеет вид:

$$D(x,S) = D_o \exp[-(3{,}08 \times 10^{-3} x + 0{,}107)(|x - 0{,}2|)] + 4{,}4 \times 10^{-3}(S - 48)x, \quad (7)$$

где x – глубина точки расчета по ходу пучка, см; S – площадь поля облучения, см^2.

При нормировке зависимости (7) значение дозы D_o соответствует 100 %.

Полученная информация дает возможность, в соответствии с поставленной целью, определить корректный способ мониторирования процесса облучения пациентов при нейтронной терапии на основе оценки различия в степени радиационного воздействия на облучаемую ткань при различных способах определения мониторных коэффициентов. Исходя из полученных данных об исследуемом терапевтическом пучке, интерес представляют два подхода к измерению мониторных коэффициентов и мониторных доз: 1) подход с отождествлением суммарной нейтронно-фотонной дозы с дозой нейтронов; 2) подход с применением только распределения дозы нейтронов.

Рассмотрим различия в степени радиационного воздействия на облучаемую ткань при указанных способах решения задачи.

Вариант I. В первом варианте мониторный коэффициент и, следовательно, мониторные дозы найдем по распределению поглощенной нейтронно-фотонной дозы. В известной степени, основанием для такого подхода являются два фактора: первый – большое различие в ОБЭ нейтронов циклотрона и γ-излучения; второй – относительно малый вклад γ-изучения в общую поглощенную дозу на глубинах, где с большей вероятностью могут быть расположены опухоли. Оба указанных фактора играют на понижение значимости вклада γ-излучения в суммарную нейтронно-фотонную дозу. Кроме того, такой подход позволил бы упростить дозиметрическое сопровождение НТ. Формула для определения мониторной дозы в этом случае, с учетом (5):

$$D_{м,с}(x_o) = K_{м,с} \times d_c(x_o) \times \frac{100}{d_{отн,с}(x_o)} \cdot \quad (8)$$

В (8) $K_{м,с}$ – мониторный коэффициент, определяемый на основе нейтронно-фотонной дозы; $d_{с.}(x_o)$- однократная абсолютная, а $d_{отн.с.}(x_o)$ – относительная нейтронно-фотонная доза в области опухоли. Здесь и далее индекс «*с*» является идентификатором нейтронно-фотонной дозы или величин, определяемых на ее основе.

Фактически, в рассматриваемом варианте поглощенную нейтронно-фотонную дозу $d_c(x_o)$ в облучаемой опухоли отождествляют с дозой нейтронов $d_н(x_o)$, то есть:

$$d_c(x_o) \equiv d_н(x_o). \quad (9)$$

Предполагаемый суммарный эффект от воздействия на ткань в области опухоли, сопрягаемый с вероятностью возникновения лучевых реакций, может быть оценен на основе ЛКМ по формуле [13]:

$$СЭ_{c,1} = 0{,}14 \times N \times d_c(x_o) \times [44{,}8 + d_c(x_o)] \quad (10)$$

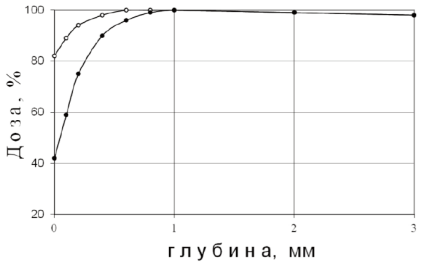


Рис.1. Распределение поглощенной дозы нейтронов на входе в ткань на разных расстояниях от коллиматора: ◦ – 0 см; • – 14 см.
Fig. 1. The distribution of neutron absorbed doses at the tissue entrance at different distances from the collimator: ◦ – 0 cm; • – 14 cm.

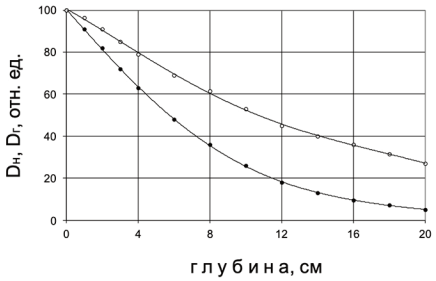


Рис. 2. Распределение поглощенных доз нейтронов (●) и сопутствующего γ -излучения (○) по глубине однородной тканеэквивалентной среды.
Fig. 2. Distribution of absorbed doses of neutrons (●) and gamma rays (○) within the depth in a homogeneous tissue-equivalent medium.

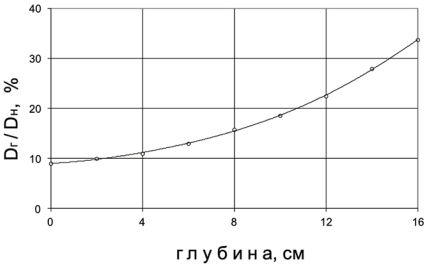


Рис. 3. Отношение дозы γ-излучения к дозе нейтронов в зависимости от глубины точки измерения в облучаемой среде.
Fig. 3. The ratio of the γ-radiation dose to the neutron dose depending on the depth of the measurement point in the irradiated medium.

Далее рассмотрим, с каким реальным значением *СЭ* будет связана степень воздействия терапевтического пучка циклотрона на опухолевую ткань при оценке мониторных доз по первому варианту, если учтем наличие в терапевтическом пучке гамма-составляющей. Разовую очаговую дозу $d_c(x_o)=const$ назначают при расположении опухоли на любой глубине. Разовая нейтронно-фотонная доза на поверхности облучаемой ткани будет равна:

$$d_{c,пов} = d_c(x_o) \times \frac{100}{d_{отн,c}(x_o)} \ . \qquad (11)$$

Поскольку после измерений, в соответствии с графиком рис. 3, известно, что:

$$d_{н,пов} = 0,9 \times d_{c,пов}, \qquad (12)$$

то абсолютное значение разовой дозы нейтронов в поверхностном слое будет:

$$d_{н,пов} = 0,9 \times d_c(x_o) \times \frac{100}{d_{отн,c}(x_o)} \qquad (13)$$

Поэтому реальная доза нейтронов в опухоли при определении мониторной дозы по нейтронно-фотонной дозе:

$$d_н(x_o) = d_{н,пов}(x_o) \times \frac{d_{от,н}(x_o)}{100} \qquad (14)$$

Или, из (14) с учетом (13):

$$d_н(x_o) = 0,9 \times d_c(x_o) \times \frac{d_{от,н}(x_o)}{d_{от,c}(x_o)} \ , \qquad (15)$$

где $d_{от,н}(x_o)$ – относительная доза нейтронов в опухоли.

Суммарный эффект $СЭ_{н,1}$ от воздействия нейтронно-фотонного облучения на опухолевую ткань можно оценить по выражению (6) для нейтронно-фотонной терапии. Если учесть, что в (6) $N=I$, поскольку облучение фотонами и нейтронами происходит одновременно, для рассматриваемого случая выражение примет вид:

$$СЭ_{н,1} = 0,14 \times N \times \{d_н(x_o) \times [44,8 + d_н(x_o)] + d_\gamma(x_o) \times [10 + d_\gamma(x_o)]\} \qquad (16)$$

Выражения (10) и (16) позволяют провести сравнение степени радиационного воздействия на облучаемую ткань, соответствующего отождествлению суммарной нейтронно-фотонной дозы с дозой нейтронов, с реальным радиационным воздействием, соответствующим этому случаю. Для сравнения рассчитаем соотношение указанных величин по формуле:

$$\frac{СЭ_{c,1}(x_o)}{СЭ_{н,1}(x_o)} = f(x_o) \qquad (17)$$

Подставив в (17) величины $СЭ_{c,1}$ и $СЭ_{н,1}$, определяемые (10) и (16), получим:

$$\frac{СЭ_{c,1}}{СЭ_{н,1}} = \frac{d_{c,o} \times (44,8 + d_{c,o})}{d_{н,o}(x_o) \times [44,8 + d_{н,o}(x_o)] + d_{\gamma,o}(x_o) \times [10 + d_{\gamma,o}(x_o)]} \qquad (18)$$

На рис. 4 (график 1) показан результат расчета по (18). Зависимость представляет собой отношение предполагаемой степени радиационного воздействия к реальной. Видно, что предполагаемая степень воздействия больше реальной, причем с ростом глубины расположения опухоли наблюдаемое различие возрастает, что объясняется увеличением с глубиной вклада γ-излучения в общую дозу.

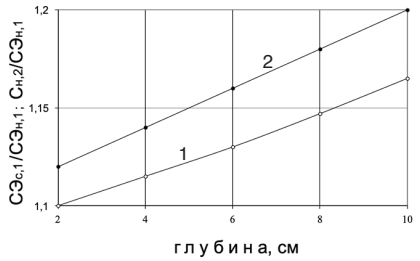


Рис. 4. Отношение степеней радиационного воздействия, определяемых уравнениями (18), график «1», и (20), график «2».
Fig. 4. The ratio of the degrees of radiation exposure determined by equations (18), graph «1», and (20), graph «2».

С одной стороны, из анализа приведенной зависимости следует, что определение мониторных доз на основе распределения суммарной нейтронно-фотонной дозы несколько снижает риск возникновения лучевых реакций, поскольку реальное радиационное воздействие оказывается меньше предполагаемого. Однако, с другой стороны, такой вариант делает некорректной методику исследования эффективности нейтронной терапии в отношении конкретных типов опухолей, которые расположены на разных глубинах, а также эффективности различных режимов фракционирования дозы. Поэтому при определении мониторных следует учесть следующие соображения методического характера. При исследованиях эффективности НТ в зависимости от назначаемой разовой очаговой дозы (дозы в мишени), для того, чтобы проводить адекватный анализ результатов, речь должна идти о назначении именно дозы нейтронов, поскольку нейтроны обеспечивают подавляющее, по сравнению с фотонами, воздействие на опухоль. При назначении нейтронно-фотонной дозы, отождествляемой с дозой нейтронов, при равных нейтронно-фотонных дозах доза нейтронов в опухоли будет изменяться в зависимости от глубины ее залегания в соответствии с графиком рис. 3, что приведет к некорректному выводу об эффективности НТ в зависимости от разовой очаговой дозы, как при исследовании эффективности НТ в отношении различных типов опухоли, так и в отношении различных режимов фракционирования дозы.

Вариант II. Рассмотрим вариант, при котором процедуру нейтронной терапии организуют на основе определения мониторных доз по распределению дозы нейтронов. В этом варианте разовую очаговую дозу в опухоли, в соответствии с приведенными выше методическими соображениями, задают одинаковой при любой глубине расположения опухоли. Такой же подход используют и при сравнении эффективности различных режимов фракционирования дозы. Когда опухоль определенного типа при разной глубине ее залегания получает одну и ту же дозу нейтронов, расчет значения СЭ следует проводить по формуле [14]:

$$СЭ_{н,2} = 0,14 \times N \times \{d_{н,o} \times (44,8 + d_{н,o}) + d_{\gamma,o}(x_o) \times [10 + d_{\gamma,o}(x_o)]\} \qquad (19)$$

В (19) $d_{н,o}$ – разовая абсолютная очаговая доза нейтронов, назначенная на основе известных распределений нейтронов в тканеэквивалентной среде; в отличии от дозы $d_н(x_o)$ в (16), в (19) значение $d_{н,o}$= const и не зависит от глубины залегания опухоли; $d_{\gamma,o}$ в (19) – функция глубины, ее значение на разных глубинах может быть определено с помощью графика на рис. 3. Представляет интерес сравнение радиационных воздействий, определяемых уравнениями (16) и (19). Выражения (16) и (19) определяют реальное радиационное воздействие на облучаемую ткань, но (16) связано с определением мониторного коэффициента на основе распределения нейтронно-фотонной дозы, а (19) – на основе распределения дозы нейтронов.

Отношение величин, определяемых в (16) и (19), будет иметь вид:

$$\frac{СЭ_{н,2}}{СЭ_{н,1}} = \frac{d_{н,o} \times (44,8 + d_{н,o}) + d_{\gamma,o}(x_o) \times [10 + d_{\gamma,o}(x_o)]}{d_{н1,o}(x_o) \times [44,8 + d_{н1,,o}(x_o)] + d_{\gamma,o}(x_o) \times [10 + d_{\gamma,o}(x_o)]} \qquad (20)$$

На рис. 4 (график 2) приведены результаты расчета по (20). Видно, что степень радиационного воздействия, соответствующая определению мониторной дозы по рас-

пределению дозы нейтронов, существенно выше радиационного воздействия, связанного с определением мониторной дозы по нейтронно-фотонной дозе, причем наблюдаемое различие возрастает с ростом глубины залегания опухоли. В свою очередь, из сравнения графиков 1 и 2 следует, что различие между реальными радиационными воздействиями, соответствующими двум рассматриваемым способам определения мониторных коэффициентов, выше различия между предполагаемой и реальной степенью радиационного воздействия, соответствующей определению мониторного коэффициента по распределению нейтронно-фотонной дозы.

Рассмотрено соотношение мониторных доз, определяемых на основе суммарной нейтронно-фотонной дозы (вариант *I*) и на основе распределения дозы нейтронов (вариант *II)*. Мониторная доза на основе суммарной нейтронно-фотонной дозы при необходимости облучить опухоль, находящуюся на глубине x_o, дозой $d_{o,c}(x_o)$, в соответствии с формулой (5), может быть определена по выражению:

$$D_{м,с}(x_o) = K_{м,с} \times d_{o,c}(x_o) \times \frac{100}{d_{отн,с}(x_o)}. \qquad (21)$$

В (21) $K_{м,с}$ – мониторный коэффициент, определяемый на основе суммарной нейтронно-фотонной дозы; $d_{o,c.}(x_o)$ – однократная абсолютная, а $d_{отн.с.}(x_o)$ - относительная нейтронно-фотонная дозы в области опухоли.

Соответствующая формула на основе распределения дозы нейтронов:

$$D_{м,н}(x_o) = K_{м,н} \times d_{o,н}(x_o) \times \frac{100}{d_{отн,н}(x_o)}. \qquad (22)$$

Отношение мониторных доз, определяемых двумя указанными способами, будет иметь вид:

$$\frac{D_{м,н}(x_o)}{D_{м,с}(x_o)} = \frac{K_{м,н}}{K_{м,с}} \times \frac{d_{отн,с}(x_o)}{d_{отн,н}(x_o)}. \qquad 23)$$

При выводе (23) учтено, что по условиям расчета $d_{o.н}(x_o) = d_{o.c.}(x_o)$. Функция $d_{отн.н.}(x_o)$ может быть определена по уравнению (7), а функция $d_{отн.с.}(x_o)$ – по графикам рис. 2 и 3. На рис. 5 показана зависимость отношения, определяемого формулой (23), от глубины залегания

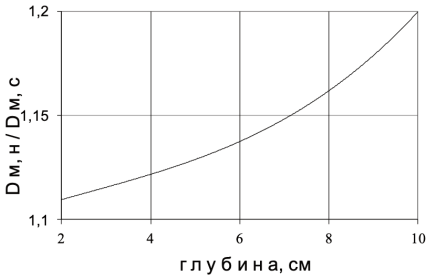


Рис. 5. Зависимость отношения мониторных доз от глубины залегания опухоли.
Fig.5. Dependence of the ratio of monitor doses on the depth of the tumor

опухоли. Видно, что с увеличением глубины различие между мониторными дозами возрастает и при x = 10 см достигает ~ 20 %. То-есть зависимость рис. 5, как и график 2 рис. 4, показывает, что различие является существенным и способно влиять на результаты анализа эффективности нейтронной терапии.

Заключение.

При дозиметрических исследованиях терапевтического пучка нейтронов циклотрона У-120 установлено, что в пучке присутствует сопутствующее гамма-излучение, вклад которого в суммарную нейтронно-фотонную дозу возрастает с ростом глубины облучаемой среды. Присутствие в нейтронном пучке гамма-составляющей создает необходимость поиска такого способа мониторирования нейтронной терапии, при котором назначенная доза нейтронов подводилась бы к опухоли с наибольшей точностью. Сравнение степеней радиационного воздействия на облучаемую опухолевую ткань при различных способах определения мониторных доз показало, что задача наиболее точно может быть решена при использовании методики, при которой мониторные дозы определяются по распределению дозы нейтронов. Полученный результат позволяет заключить, что для корректного исследования эффективности НТ при мониторировании процедуры облучения следует ориентироваться на определение мониторных коэффициентов и мониторных доз на распределение поглощенной дозы нейтронов.

Determination of Monitor Doses in Neutron Therapy Using the U-120 Cyclotron

V. A. Lisin

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: Valery Andreevich Lisin, e-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

ABSTRACT

Purpose Analyze the various methods for determining the monitor doses in neutron therapy using the U-120 cyclotron and to choose the monitoring method that provides the highest accuracy in dose delivery to the tumor.

Material and methods The distributions of the absorbed dose of the therapeutic beam from the U-120 cyclotron were measured in a tissue-equivalent medium using the differential method, in which two ionization chambers with different sensitivity to neutron radiation were used. A comparison of radiation effects on tissues using various techniques of determining the monitor doses was made. The linear-quadratic model was used to assess responses to ionizing radiation.

Results Dosimetry studies revealed that the therapeutic beam of the U-120 cyclotron contains concomitant gamma radiation, the contribution of which to the total neutron-photon dose increases with increasing depth of the irradiated medium. The presence of gamma radiation in the neutron beam dictate the need to find the correct method for monitoring neutron therapy. A comparison of radiation effects on the tumor tissue using different techniques of determining the monitor doses was made. It was found that at equal neutron-photon doses, the neutron dose in the tumor changed depending on its depth. It can lead to an incorrect conclusion about the effectiveness of neutron therapy depending on a single dose as well as in relation to various dose fractionation schedules.

Conclusion The analysis of the results obtained showed that the problem can be most accurately solved using a technique in which the monitor coefficient and monitor doses are determined from the distribution of the neutron dose, taking into account the contribution of the gamma radiation dose to the total neutron-photon dose.

Key words*: neutron therapy, monitor doses, linear quadratic model*

For citation: Lisin VA. Determination of Monitor Doses in Neutron Therapy Using the U-120 Cyclotron. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):93–98.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-93-98

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Зырянов Б. Н., Афанасьев С. Г., Завьялов А. А., Мусабаева Л. И. Интраоперационная лучевая терапия. – Томск. 1999. 277 с.
2. Мусабаева Л. И., Жогина Ж. А., Слонимская Е. М., Лисин В. А. Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. – Томск. 2003. 199 с.
3. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Старцева Ж.А., Грибова О.В. и соавт. Нейтронная терапия на циклотроне У-120 // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2013. Т. 58. № 2. С. 53-61.
4. Wagner F. M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitkreutz H. Современное состояние терапии быстрыми нейтронами // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 6. С. 5-11.
5. Гулидов И. А., Мардынский Ю. С., Цыб А. Ф., Сысоев А. С. Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. - Обнинск: Изд-во МРНЦ РАМН. 2001. 132 с.
6. Важенин А. В., Рыкованов Г. Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работ. – М.: Издательство РАМН. 2008. 124 с.
7. Кандакова Е. Ю. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности сочетанной фотонно-нейтронной терапии опухолей головы и шеи.- Докторская диссертация. Москва. 2015. 197 с.
8. Шальнов М. И. Тканевая доза нейтронов. –М: Атомиздат. 1960. 218 с.
9. Брегадзе Ю. И. Методика выполнения измерений мощности поглощенной дозы нейтронного излучения ионизационным методом. - Москва. 1989. 20 с.
10. Лисин В. А., Горбатенко А. И. Гетерогенные ионизационные камеры для дозиметрии смешанных полей быстрых нейтронов и гамма-излучения.- Приборы и техника эксперимента. 1989. № 6. С.71-73.
11. Kondratjeva A.G., Kolchuzhkin A.M., Lisin V.A., Tropin I.S. Properties of Absorbed Dose distribution in heterogeneous Media // Journal of Physics: Conference Series. 2006, Т. 41, № 1, С. 527-530.
12. Лисин В. А. Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии// Медицинская физика. 2010. Т. 48. № 4. С. 5 – 12.
13. Лисин В. А. Линейно-квадратичная модель в планировании нейтронной терапии на циклотроне У-120 // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018, Т. 63. № 5. С. 41 – 47.
14. Лисин В. А. О выборе соотношения доз нейтронов и фотонов при нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований. // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2019. Т. 64. № 6. С. 57–63.
15. Лисин В. А., Мусабаева Л. И. Количественная оценка лучевых реакций опухолей с учетом их радиобиологических параметров. // Мед. радиология. 1983. Т. 28. С. 65-69.

REFERENCES

1. Zyryanov B.N., Afanasyev S.G., Zavyalov A.A., Musabayeva L.I. Intraoperative radiation therapy. - Tomsk. 1999.277 p.
2. Musabayeva L.I., Zhogina Zh. A., Slonimskaya E.M., Lisin V.A. Modern methods of radiation therapy. - Tomsk. 2003.199 p.
3. Musabayeva L.I., Lisin V.A., Startseva Zh.A., Gribova O.V. et al. Neutron therapy using the U-120 cyclotron // Medical Radiology and Radiation. Safety. 2013. V. 58. No. 2. P. 53-61.
4. Wagner F. M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitkreutz H. The current state of fast neutron therapy // Siberian Journal of Oncology. 2015. No. 6. P. 5-11.
5. Gulidov I. A., Mardynsky Yu. S., Tsyb A. F., Sysoev A. S. Neutrons of nuclear reactors in the treatment of malignant neoplasms. - Obninsk: Publishing house of MRRC RAMS. 2001.132 p.
6. Vazhenin A. V., Rykovanov G. N. Ural center of neutron therapy: history of creation, methodology, results of work. - M .: Publishing house of the Russian Academy of Medical Sciences. 2008.124 p.
7. Kandakova E. Yu. Clinical and experimental substantiation of increasing the efficiency of combined photon-neutron therapy of head and neck tumors. - Doctoral dissertation. Moscow. 2015.197 p.
8. Shalnov M.I. Tissue dose of neutrons. –M: Atomizdat. 1960. 218 p.
9. Bregadze Yu. I. Methods of measuring the absorbed dose of neutron radiation by the ionization method. - Moscow. 1989. 20 p.
10. Lisin V.A., Gorbatenko A.I. Heterogeneous ionization chambers for dosimetry of mixed fields of fast neutrons and gamma radiation.- Instruments and experimental techniques. 1989. No. 6. P.71-73.
11. Kondratjeva A.G., Kolchuzhkin A.M., Lisin V.A., Tropin I.S. Properties of Absorbed Dose distribution in heterogeneous Media // Journal of Physics: Conference Series. 2006. T. 41, № 1. C. 527-530.
12. Lisin V.A. Estimation of the parameters of the linear-quadratic model in neutron therapy // Medical Physics. 2010. V.48. No. 4. P. 5 - 12.
13. Lisin VA Linear-quadratic model in planning neutron therapy using the U-120 cyclotron // Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. V. 63.No. 5. P. 41 – 47.
14. Lisin V.A. On the choice of the ratio of doses of neutrons and photons in neutron-photon therapy of malignant neoplasms. // Medical Radiology and Radiation Safety, 2019. V. 64, No. 6. p. 57–63.
15. Lisin V.A., Musabayeva L.I. Quantitative assessment of radiation-induced reactions of tumors taking into account their radiobiological parameters. // Medical Radiology, 1983, V. 28, P. 65-69.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена одним автором.
Поступила: 07.06.2019. Принята к публикации: 20.09.2021.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. The article was prepared by one author.
Article received: 07.06.2019. Accepted for publication: 20.09.2021.

В.Н. Яценко, Г.М. Аветисов, Д.И. Взоров, С.Л. Бурцев, О.В. Яценко, Е.С. Леонов

ИССЛЕДОВАНИЯ ИНКОРПОРИРОВАННОГО В ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА РАДИОНУКЛИДА АМЕРИЦИЯ-241 С ПОМОЩЬЮ РАНЕВОГО ДЕТЕКТОРА

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

Контактное лицо: Владимир Наумович Яценко, e-mail: vlad-yatsenko@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка способа экспериментального исследования распределения радионуклида ^{241}Am в органах и тканях человека при его раневом поступлении для уточнения процесса формирования доз альфа-излучения.

Материал и методы: В клинической практике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна с целью определения локальных участков содержания радионуклида в ране и последующего возможного его удаления и недопущения попадания в кровь проводятся измерения с помощью альфа-радиометра и раневого гамма-детектора. Для совершенствования метода определения радионуклида в ране был поставлен эксперимент по определению заглубления радионуклида на свиной коже с расположением точечных источников ^{241}Am за различной толщиной.

Результаты: Используемые методы измерения, апробированные на свиной коже, позволили получить зависимость глубины локализации радионуклида ^{241}Am от измеряемых соотношений фотонов с различными энергиями на глубине и на поверхности кожи.

Заключение: Установленная зависимость соотношения фотонов с различными энергиями от толщины барьера (заглубления), а также апробированная методика измерений позволяют перейти непосредственно к планированию экспериментальных исследований по влиянию барьера, создаваемого отложившимся в костной ткани материалом, включающем и ^{241}Am, на формирование дозы альфа-излучения на костный мозг.

Ключевые слова: *раневое поступление, заглубление радионуклида в биологической ткани, поглощенная доза, альфа-излучение, распределение америция, раневой детектор*

Для цитирования: Яценко В.Н., Аветисов Г.М., Взоров Д.И., Бурцев С.Л., Яценко О.В., Леонов Е.С. Исследования инкорпорированного в организм человека радионуклида америция-241 с помощью раневого детектора //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021.Т.66. №6. С. 99–102

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-99-102

Введение

Данное исследование относится к дозиметрии внутреннего облучения альфа-излучающими радионуклидами, инкорпорированными в теле человека при их поступлении через раневые поверхности. В настоящее время накоплены обширные знания и разработаны модели оценки доз облучения при раневых поступлениях в организм трансурановых радионуклидов [1–4]. Установлены коэффициенты перехода активности плутония, америция и урана из крови в печень и костную ткань. Однако эти коэффициенты используются строго только для разработанной модели. Существующие модели созданы на различном экспериментальном материале. Так, американская раневая модель NCRP [2] была разработана, в основном, на данных экспериментального обследования военнослужащих, имевших раневое поступления обедненного урана во время обстрела Югославии.

Применение этой модели при случаях раневого поступления плутония и америция в отечественной атомной промышленности невозможно в силу больших неопределенностей. Кроме того, необходимо учесть, что распределение радионуклида между скелетом и печенью на начальной стадии определяется формой вводимого соединения (мономер или полимер-коллоид) и связано с фагоцитарной активностью, которая формирует разную картину отложения и перераспределения вещества между печенью, богатой ретикулоэндотелиальными клетками, и скелетом. Крупные агрегаты, первоначально захваченные макрофагами, подвергаются разрушению или растворению. Часть этого материала попадает в кровь. В результате этого процесса происходит перераспределение радионуклида из печени в скелет. Вероятно, выведению плутония из печени способствует также радиационное повреждение клеток печени, которое приводит к их гибели и удалению радионуклида также в кровь. Этот процесс явно усиливается при значениях удельной активности плутония на уровнях ≈700 Бк/г. Кинетика перераспределения радионуклида в системе печень – скелет определяется также двумя дополнительными факторами: выведением плутония из печени с желчью с последующим удалением радионуклида из организма через ЖКТ и снижением выведения плутония из тканей скелета вследствие облучения последних.

Отложившийся в кости плутоний распределяется неравномерно. Большая часть радиоактивного вещества задерживается на эндостальных поверхностях, в периосте, красном костном мозге. Значительно меньшие удельные активности радионуклида наблюдаются в минеральных участках кости.

С течением времени происходит выравнивание активности радионуклида в объеме кости, что является следствием перестройки и образования новой кости [5].

Часть поверхностно отложившегося радионуклида оказывается замурованной в более глубоких слоях, тем самым снижая скорость выведения плутония из скелета [5].

Процесс формирования доз альфа-облучения костных тканей и костного мозга зависит от количества и плотности этих отложений, то есть от параметров, существенно влияющих на пробеги альфа-частиц.

Одной из возможностей исследования реальных перераспределений в настоящее время может служить попытка изучения этих процессов в образцах органов человека с использованием специальных измерительных устройств. Для решения этой задачи нужен способ экспериментального исследования распределения альфа-излучающих радионуклидов в мягкой ткани и кости.

Предварительным этапом, который может послужить разработке подхода к исследованию реального распределения радионуклида америция в костной ткани, является проведение измерений с использованием раневого детектора для определения заглубления радионуклида америция-241 в мягких тканях человека.

Практика обследования пациента и оценки доз по данным измерений на установках СИЧ оказалась полезной для планирования новых исследований, касающихся тонкой структуры распределения в организме человека инкорпорированных радионуклидов и геометрии облучения биологической ткани и состава костного мозга.

Рассмотрим процесс формирования дозы на костный мозг за счет альфа-излучения [1]:

– альфа-частицы имеют короткий пробег в кости и биологической ткани (меньше 50 мкм при E_α=5,5 МэВ);
– радионуклиды, попавшие в кровь, задерживаются на эндостальных поверхностях, в периосте, красном костном мозге, участвуя в перестройке и образовании новой кости, причем часть поверхностно отложившегося радионуклида оказывается замурованной в более глубоких слоях, что увеличивает барьер перед костным мозгом, в котором происходит поглощение (самопоглощение) альфа-излучения, уменьшая, таким образом, дозу на костный мозг;
– определение толщины этого барьера и зависимости от времени накопления радионуклида в организме позволяет получить динамический коэффициент, учитывающий снижение дозы на костный мозг со временем;
– определение заглубления радионуклида в костной ткани позволяет найти расстояние между расположением радионуклида и поверхностью костного мозга (грубо толщину поглощающего барьера);
– для проведения таких исследований необходимо разработать метод измерения с высокой разрешающей способностью структур, определяющих поглощение альфа-излучения.

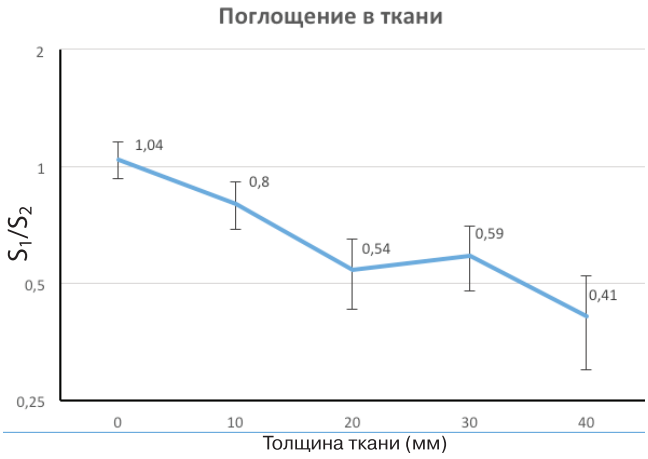


Рис. 1 Зависимость соотношения потока фотонов с различными энергиями от толщины барьера (заглубления).
Fig. 1 Dependence of the ratio of photons with different energies on the thickness of the barrier (deepening)

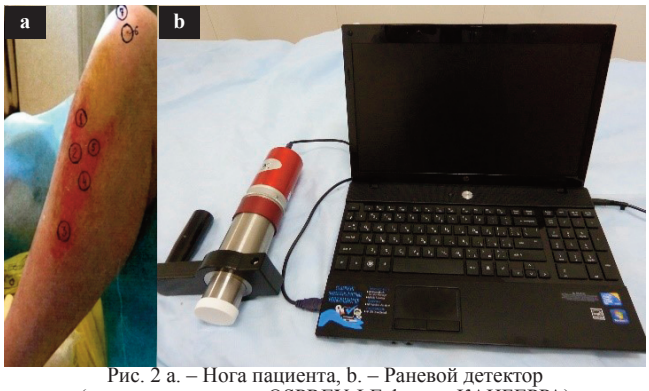


Рис. 2 а. – Нога пациента, b. – Раневой детектор (гамма-спектрометр OSPREY-LE фирмы КАНБЕРРА)
Fig. 2 a. – Patient's leg, b. – Wound detector (CANBERRA OSPREY-LE gamma-spectrometer)

Рис. 3 – Радиометр МКС-01Р с альфа-датчиком БДКА-01Р
Fig. 3 – Radiometer MKS-01R with alpha-sensor BDKA-01R

Материал и методы

Чтобы приступить непосредственно к разработке такого метода были поставлены предварительные экспериментальные исследования на свиной коже с использованием раневого детектора и источника америция-241;

Свиная кожа была нарезана на слои, толщиной 10, 20, 30 и 40 мм. Под каждый слой закладывался источник америций-241. Перезакладка источника и повторные измерения для каждого слоя проводились по 5 раз. Детектор спектрометра находился сверху над кожей перпендикулярно поверхности кожи.

Заглубление радионуклида в коже определялось по соотношению потока гамма-излучения в области энергий 12–18 кэВ и гамма-излучения с энергией 59,5 кэВ, определяемого с помощью раневого детектора.

На рис. 1 представлена зависимость соотношения энергий гамма-излучения S_1, (12–18 кэВ) и S_2, (59,5 кэВ) радионуклида америция-241 от его заглубления в мягкую ткань. В данном случае можно использовать полученную зависимость для определения локализации радионуклида ^{241}Am при раневых поступлениях.

Таблица 1

Результаты измерений по альфа- и гамма- излучению ^{241}Am
Measurement results for alpha and gamma radiation ^{241}Am

Номер точки	09.06.2016		14.06.2016	
	Активность Бк	α-част/(мин см^2)	α-част/(мин см^2) (до смыва)	α-част/(мин см^2) (после смыва)
1	1560	1570	1500	504
2	1325	1900	1100	890
3	975	1150	430	604
4	1065	1005	590	294
5	1820	2050	422	370
6	*2850/2100	4000/3900	3300	1400
7**	–	–	2500	2100

Примечание: *До иссечения/после иссечения;
**Область не подвергалась действию кислоты

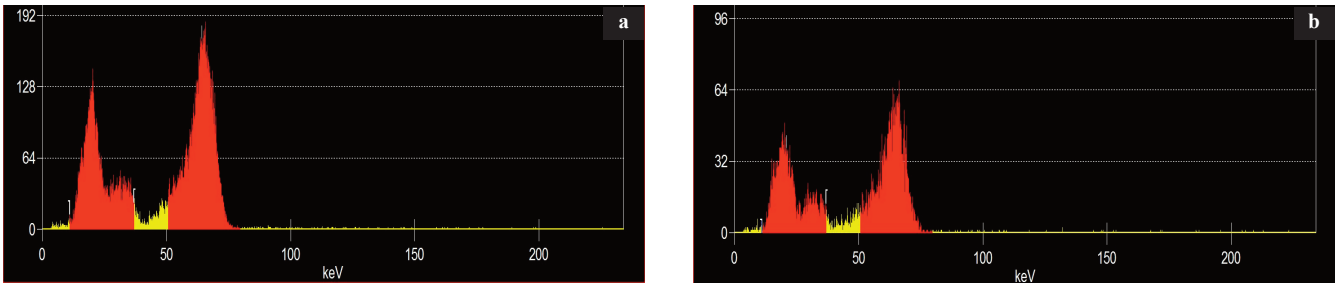


Рис. 4. Энергетический спектр колена (А, S_1=1557, S_2=2304); энергетический спектр голени (Б, S_1=4479, S_2=7361)
Fig. 4. Energy spectrum of the knee (A, S_1 = 1557, S_2 = 2304); energy spectrum of the lower leg (B, S_1 = 4479, S_2 = 7361)

Полученные данные позволяют определять заглубление радионуклида в мягкой ткани. Это необходимо знать для иссечения тканей с активностью хирургическим путем.

Рассмотрим как пример обследование работника одного из предприятий г. Северска, электросварщика, вовлеченного в аварийный инцидент, получившего ожог голени кислотой. Измерения загрязнения осуществлялись с помощью альфа-радиометра МКС-01-Р и раневого детектора гамма-спектрометра OSPREY-LE фирмы КАНБЕРРА (см. рис. 2, рис. 3).

На рис. 4 приведен энергетический спектр гамма-излучения радионуклида ^{241}Am, измеренный в одной из точек колена и голени, соответственно (см. рис. 2а).

Результаты измерений приведены в табл. 1.

Для дальнейшего развития этого метода необходимо провести более тщательно с помощью микротома нарезку биологических материалов (мягкой ткани и костной ткани), попытаться использовать имеющиеся энергии фотонов в низкой области энергетического спектра радионуклида ^{241}Am, чтобы перейти к микронной структуре.

Заключение

Установленная зависимость соотношения фотонов с различными энергиями от толщины барьера (заглубления), а также апробированная методика позволяют перейти непосредственно к планированию экспериментальных исследований по влиянию барьера, создаваемого отложившимся в костной ткани материалом, включающем и радионуклид, на формирование дозы альфа-излучения на костный мозг.

Conducting Studies of the Am-241 Radionuclide Incorporated into the Human Body Using a Wound Detector

V.N. Yatsenko, G.M. Avetisov, D.I. Vzorov, S.L. Burtsev, O.V. Yatsenko, E.S. Leonov

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

Contact person: Vladimir Naumovich Yatsenko, e-mail: vlad-yatsenko@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: to develop a method for experimental study of the distribution of radionuclide ^{241}Am in human organs and tissues during wound admission to clarify the process of formation of doses of alpha radiation.

Material and methods: in clinical practice of Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia To improve the method of determination, an experiment was performed to determine the depth of radionuclide on pigskin with the location of ^{241}Am point sources behind different thicknesses.

Results: the used methods of measurement, tested on pigskin, allowed to obtain the dependence of the localization depth of radionuclide ^{241}Am on the measured on the surface of the tissue ratios of photons with different energies.

Conclusion: Set the ratio of photons with different energies on the thickness of the barrier (depth), and proven methodology allow you to go directly to the planning of experimental studies on the barrier effect created in the bone material, and including a radionuclide, the formation of doses of alpha radiation on the bone marrow.

Key words: *Wound entry, deepening of the radionuclide in biological tissue, absorbed dose of alpha radiation, distribution of americium in organs and tissues, wound gamma spectrometer*

For citation: Yatsenko VN, Avetisov GM, Vzorov DI, Burtsev SL, Yatsenko OV, Leonov ES. Conducting Studies of the Am-241 Radionuclide Incorporated into the Human Body Using a Wound Detector. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):99–101.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-99-101

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Москалев Ю.И. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М.: Энергоатомиздат, 1989. 264 с.
2. Development of a Biokinetic Model for Radionuclide-Contaminated Wounds and Procedures for Their Assessment, Dosimetry and Treatment. NCRP, 2006. REPORT No. 156.
3. Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С., Парфенова И.М., Тищенко Г.С. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов / Под ред. Калистратовой В.С. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2016. 556 с.
4. Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С., Нисимов П.Г., Парфенова И.М., Тищенко Г.С., Цапков М.М. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов / Под ред. Калистратовой В.С. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2012. 464 с.
5. «Плутоний. Радиационная безопасность», под общей редакцией академика Л.А. Ильина. М.: Изд. АТ, 2005 – 416 с, глава 3.

REFERENCES

1. Moskalev Yu.I. Radiobiology of Incorporated Radionuclides. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1989. 264 p.
2. Development of a Biokinetic Model for Radionuclide-Contaminated Wounds and Procedures for Their Assessment, Dosimetry and Treatment. NCRP, 2006. REPORT No. 156.
3. Kalistratova V.S., Belyaev I.K., Zhorova E. S., Parfenova I.M., Tishchenko G.S. Radiobiology of incorporated radionuclides. Ed. Kalistratova V.S. Moscow, Burnazyan FMBC FMBA Publ., 2016. 556 p.
4 . Kalistratova V.S., Belyaev I.K., Zhorova E. S., Nisimov P.G., Parfenova I.M., Tishchenko G.S., Tsapkov M.M. Radiobiology of incorporated radionuclides. Ed. Kalistratova V.S. Moscow, Burnazyan FMBC FMBA Publ., 2012. 464 p.
5. Ed. Ilyin L.A. Plutonium. Radiation safety. Moscow, IzdAt Publ., 2005. 416 p. chapter 3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 16.09.2021. Принята к публикации: 22.10.2021.

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: 16.09.2021. Accepted for publication: 22.10.2021.

А.А. Молоканов, Б.А. Кухта, Е.Ю. Максимова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОДХОДОВ К НОРМИРОВАНИЮ И КОНТРОЛЮ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА

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

Контактное лицо: Андрей Алексеевич Молоканов, e-mail: andrei.molokanov@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Гармонизация системы нормирования внутреннего облучения персонала и основных требований к обеспечению радиационной безопасности с международными требованиями и рекомендациями.

Материал и методы: Рассмотрены вопросы, связанные с развитием подходов к нормированию и контролю внутреннего облучения персонала, которое происходило в процессе эволюции рекомендаций МКРЗ и Норм радиационной безопасности. Предметом анализа являются нормируемые величины: основные дозовые пределы для персонала и производные от них допустимые уровни, а также, напрямую связанные с нормированием, методы контроля внутреннего облучения персонала, цель которого – определение степени соблюдения принципов радиационной безопасности и требований нормативов, включая непревышение установленных основных пределов доз и допустимых уровней. В качестве числового примера рассмотрены допустимые уровни ингаляционного поступления нерастворимых соединений (двуокиси) плутония-239.

Результаты: На основе анализа подходов к нормированию и контролю внутреннего облучения персонала за период с 1959 по 2019 годы показано, что качественная смена подхода к нормированию облучения персонала и населения произошла в 1990-х годах за счет уменьшения числа контролируемых нормируемых величин путем введения единой для всех видов облучения величины дозового предела в единицах эффективной дозы E, которая учитывает различную чувствительность органов и тканей в возникновении стохастических эффектов радиации (W_T), используя при этом принятые ранее понятия эквивалентной дозы H и групп критических органов. Из проведенного анализа следует, что ожидаемая эффективная доза является линейным отображением поступления, связывающим эти две величины через дозовый коэффициент, не зависящий от периода времени, в течение которого произошло поступление, и отображающий определенные условия воздействия радионуклида на организм человека (пути поступления, параметров аэрозолей, паров и газов, и типов соединений радионуклида). Показано также, что введенное впервые в публикациях МКРЗ OIR 2015-2019 годов эталонное значение функции $z(t)$, связывающей измеренное значение активности в органе (ткани) или в продуктах выведения с ожидаемой эффективной дозой E для эталонного лица, позволяет стандартизировать способ измерения нормируемой величины эффективной дозы. На основе проведенного сравнения уровней содержания плутония в суточном количестве мочи и в легких, которые должны наблюдаться при постоянном ежегодном поступлении радионуклида в количестве равном пределу годового поступления (ПГП), используемому в разное время в соответствии с принятыми в то время нормами, показано, что ПГП для современных моделей создает немного меньший по сравнению с моделями предыдущего поколения уровень облучения легких (в среднем в 2 раза) и пропорционально меньший уровень выведения плутония с мочой (в среднем в 1,4 раза) для стандартного типа нерастворимых соединений плутония S. Однако для специально выделенного нерастворимого соединения плутония, PuO_2, уровень выведения плутония с мочой существенно отличается в меньшую сторону (в среднем в 11,5 раз) по сравнению с моделями предыдущего поколения.

Заключение: При практическом внедрении новых моделей МКРЗ OIR, в частности для PuO_2, следует проводить дополнительные исследования поведения нерастворимых промышленных соединений плутония в организме человека. Кроме этого, следует использовать дополнительные возможности контроля поступления плутония путем измерения в теле человека радионуклида Am-241, являющегося дочерним продуктом распада Pu-241. Для определения уровня выведения плутония с мочой следует применять наиболее чувствительные методы измерения, имеющие порог чувствительности порядка долей мБк в СКМ для соединений типа S и на еще порядок ниже для соединений типа PuO_2. Это может потребовать разработки и внедрения в практику контроля биокинетических моделей, описывающих ускоренное выведение плутония при применении специальных препаратов.

Ключевые слова: *ожидаемая эффективная доза, годовая эквивалентная доза на критический орган, нормирование, нормы радиационной безопасности, контроль внутреннего облучения, персонал, биокинетическая модель, дозиметрическая модель*

Для цитирования: Молоканов А.А., Кухта Б.А., Максимова Е.Ю. Сравнительный анализ подходов к нормированию и контролю внутреннего облучения персонала //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021.Т.66. №6. С. 102–110

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-102-110

Введение

Нормирование – это процесс установления предельно допустимых или оптимальных нормативных значений в различных сферах деятельности. Нормы радиационной безопасности применяются для обеспечения безопасности человека во всех условиях воздействия на него ионизирующего излучения искусственного и природного происхождения. Главной целью радиационной безопасности является охрана здоровья населения от вредного воздействия ионизирующего излучения путем соблюдения основных принципов и норм радиационной безопасности. Радиационный контроль является важнейшей частью обеспечения радиационной безопасности и имеет своей целью определение степени соблюдения принципов радиационной безопасности и требований нормативов, включая непревышение установленных основных пределов доз и допустимых уровней [1]. В этой связи, контроль облучения персонала, как составная часть радиационного контроля, напрямую связан с нормированием, а задачей контроля является оценка индивидуальных значений уровня облучения персонала для сравнения его с нормируемыми величинами: основными пределами доз и допустимыми уровнями.

Основу системы радиационной безопасности, формулируемой в Нормах радиационной безопасности, составляют современные международные научные рекомендации и отечественный опыт развития системы нормирования в области радиационной безопасности. Так в 1948 году были утверждены «Общие санитарные нормы и правила по охране здоровья работающих на объектах комбината № 817» (ныне ПО «Маяк»), а в 1950 году изданы «Временные общие санитарные нормы и правила по охране здоровья работающих с радиоактивными веществами» [2]. Эти нормы допускали максимальные дозовые нагрузки до 0,1 Рентген в сутки (1 мЗв в сутки) или до 30 Рентген в год (300 мЗв/год). В 1954 году предел дозы в нормальных условиях работы уменьшили до 15 Рентген /год, а в 1960 году до 5 Рентген /год, и далее эта норма действовала до 1996 года, в документах НРБ-69, НРБ-76 и НРБ-76/87 [3], после которого, в связи с изменением концепции нормируемых дозовых величин, произошла замена дозовых пределов в документах НРБ-96, НРБ-99 и НРБ-99/2009 [1, 4].

В настоящее время, в соответствии с Нормами радиационной безопасности НРБ-99/2009 (далее Нормы) [1], нормируемой величиной, является основной предел дозы (ПД), в качестве которого, в частности для внут-

реннего облучения, используется ожидаемая эффективная доза (ОЭД), ограниченная пределами: 20 мЗв/год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв в год. Между тем, в 2007 году вышла Публикация 103 МКРЗ [5], заменившая Публикацию 60 МКРЗ 1990 года [6], и запустившая новый цикл обновления международных рекомендаций по радиационной защите персонала и населения от воздействия источников ионизирующего излучения. В частности, в области внутреннего облучения персонала была разработана серия Публикаций МКРЗ 130/2015, 133/2016, 134/2016, 137/2017 и 141/2019 [7-11], в которых учтены изменения в базовых величинах, используемых в области радиационной защиты, введенные в Публикации 103 МКРЗ, и пересмотрены значения стандартных (reference) дозовых коэффициентов, биокинетических и дозиметрических моделей, а также справочные данные для стандартного человека.

В данной статье приводится анализ изменений подходов к нормированию и контролю внутреннего облучения персонала, которые происходили в процессе эволюции Норм радиационной безопасности (от НРБ-69/1969 до НРБ-99/2009). Также рассмотрены современные подходы к нормированию и контролю внутреннего облучения персонала, изложенные в упомянутой выше серии публикаций МКРЗ, с целью подготовки материалов для гармонизации и совершенствования системы нормирования внутреннего облучения персонала с международными требованиями и рекомендациями. В качестве числового примера рассмотрены допустимые уровни ингаляционного поступления двуокиси плутония-239.

Хронология развития подходов к нормированию

Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) была создана в 1928 году на Втором Международном Радиологическом Конгрессе в ответ на растущую озабоченность по поводу эффектов ионизирующего излучения, наблюдаемых в медицинском сообществе (https://www.icrp.org). Тогда же были приняты первые международные рекомендации по защите персонала при работе в условиях облучения рентгеновским излучением и радием [12]. В то время МКРЗ назывался Международным комитетом по защите от рентгеновского излучения и радия (IXRPC), но был реорганизован, чтобы лучше учитывать использование ионизирующего излучения за пределами медицинской области, и получил свое нынешнее название в 1950 году. К этому времени Международные рекомендации по радиологической защите были пересмотрены МКРЗ на Шестом Международном Радиологическом Конгрессе [13]. Они дали начало серии публикаций МКРЗ, начиная с 1959 года [14], в которых происходило развитие основных принципов и норм радиационной безопасности (рис. 1).

На рис. 1 отмечены основные этапы обновления Международных рекомендаций по радиологической защите и параллельное обновление Норм радиационной безопасности. Первые Нормы радиационной безопасности НРБ-69 [15], разработанные национальной Комиссией по радиационной защите (НКРЗ), были утверждены в августе 1969 года. В их основу положены рекомендации МКРЗ 1959 [14] и 1960 гг. [16], пересмотренные в 1964 г. [17] и в 1966 году [18]. В НРБ-69 были установлены три категории облучаемых лиц: *Категория **А*** – персонал; *Категория **Б*** – отдельные лица из населения, то есть люди, проживающие на наблюдаемой территории, где возможно превышение установленных доз и где ведется контроль за радиационной обстановкой; *Категория **В*** – население в целом при оценке генетически значимой дозы облучения. Для ограничения внутреннего и внешнего облучения введены предельно допустимые дозы (ПДД) для групп критических органов (КО). Для ограничения внутреннего облучения персонала введены предельно

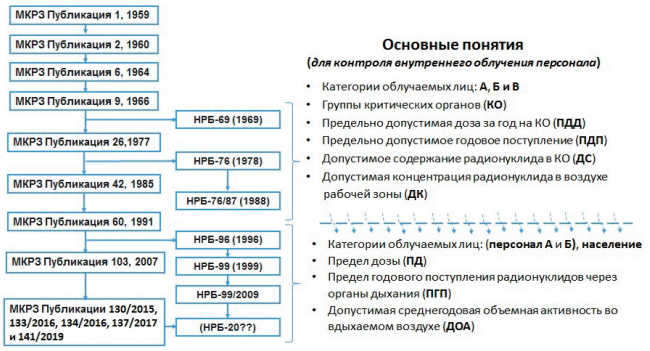


Рис. 1. Хронология появления документов по радиационной безопасности и основных понятий, используемых для нормирования внутреннего облучения персонала

Fig. 1. Chronology of the appearance of documents on radiation safety and basic concepts used to standardize the internal radiation exposure of workers

допустимые поступления (ПДП) радионуклидов внутрь организма, а также допустимое содержание радионуклидов в критическом органе (ДС), создающее допустимую дозу облучения этого органа. Кроме этого, в НРБ-69 приведены значения среднегодовых допустимых концентраций радионуклидов (ДК), которые исключили понятие предельно допустимой концентрации (ПДК), используемое ранее [19]. До 1991 года указанный выше подход к контролю внутреннего облучения персонала сохранялся в международных рекомендациях и в Нормах радиационной безопасности (НРБ-69, НРБ-76 и НРБ-76/87), начиная с Публикации 42 МКРЗ, затем окончательно в Публикации 60 МКРЗ и параллельно в НРБ-96 (НРБ-99, НРБ-99/2009) произошла качественная смена подхода к нормированию (рис. 1), прежде всего, за счет нового формирования дозовых пределов. Был введен предел дозы (ПД) в единицах эффективной дозы, объединившей в себе эквивалентные дозы на органы (ПДД) и группы критических органов (КО). Соответственно, были исключены группы критических органов и допустимое содержание радионуклидов в критическом органе (ДС). Группы критических органов, по сути, были заменены на взвешивающие коэффициенты для тканей и органов при расчете эффективной дозы (W_T)[1]. Предельно допустимые поступления (ПДП) радионуклидов внутрь организма заменены на предел годового поступления (ПГП). Среднегодовые допустимые концентрации радионуклидов (ДК) остались, но в переименованном виде – как допустимая среднегодовая объемная активность (ДОА). Категории облучаемых лиц А, Б и В заменены на категории *персонал (*лица, работающие с техногенными источниками ионизирующего излучения – *группа **А***, или находящиеся по условиям работы в сфере их воздействия – *группа **Б***) и ***население*** (все лица, включая персонал вне работы с источниками ионизирующего излучения).

Основные дозовые пределы

Для сравнения подходов к нормированию и контролю внутреннего облучения персонала рассмотрим основные дозовые пределы и другие нормируемые величины, используемые до 1991 года и после (рис.1), на примере НРБ-76/87 [3] и НРБ-99/2009 [1] (табл. 1). Как видно из табл.1, в НРБ-76/87 основные дозовые пределы устанавливаются для индивидуальной максимальной эквивалентной дозы в критических органах, которые разделены на три группы в порядке убывания радиочувствительности:

I группа — все тело, гонады и красный костный мозг;

II группа — мышцы, щитовидная железе, жировая ткань, печень, почки, селезенка, желудочно-кишечный тракт, легкие, хрусталик глаза, другие органы, за исключением тех, которые относятся к I м III группам;

[1] множители, на которые умножают эквивалентную дозу в органах и тканях, используемые в радиационной защите для учета различной чувствительности органов и тканей в возникновении стохастических эффектов радиации [1].

III группа— кожный покров, костная ткань, кисти, предплечья, лодыжки и стопы.

В НРБ-99/2009 основной дозовый предел для персонала устанавливается для годовой эффективной дозы, под которой подразумевается сумма эффективной дозы внешнего облучения, полученной за календарный год, и ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения, обусловленной поступлением в организм радионуклидов за этот же год. Дополнительно устанавливаются дозовые пределы для эквивалентной дозы за год в хрусталике глаза, коже, кистях и стопах. Допускается одновременное облучение до указанных пределов по всем нормируемым величинам. Группы критических органов в явном виде не присутствуют в таблице основных дозовых пределов (за исключением хрусталика глаза, кожи, кистей и стоп), однако, при расчете эффективной дозы используют взвешивающие коэффициенты для 4-х групп тканей и органов (W_T), которые учитывают различную чувствительность органов и тканей в возникновении стохастических эффектов радиации (табл. 2).

Нормируемые величины

Нормируемыми величинами являются основные дозовые пределы и допустимые уровни. Основные дозовые пределы для персонала приведены выше в табл. 1. Допустимые уровни – это производные нормативы для поступления радионуклидов в организм человека за календарный год, усредненных за год мощности эквивалентной дозы, содержания радионуклидов в организме, их концентрации (объемной активности) в воздухе, и т.д., рассчитанные из значений основных дозовых пределов [3]. В табл. 3 дано определение нормируемых величин, используемых для контроля внутреннего облучения персонала, в НРБ-76/87 и в НРБ-99/2009.

Из табл. 1 – 3 можно сделать вывод, что качественная смена подхода к нормированию облучения персонала и населения произошла за счет уменьшения числа контролируемых нормируемых величин путем введения единой для всех видов облучения величины дозового предела в единицах эффективной дозы E, которая учитывает различную чувствительность органов и тканей в возникновении стохастических эффектов радиации (W_T), используя при этом принятые ранее понятия эквивалентной дозы H и групп критических органов. Если ранее в НРБ-76/87 при сочетанном воздействии внешнего и внутреннего облучения должны были выполняться одновременно три разных условия (1) –(3), то в НРБ-99/2009 при сочетанном воздействии внешнего и внутреннего облучения должно выполняться одно условие (4):

$$\frac{H_{\text{м}\Sigma}}{\text{ПДД}} + \sum_j \frac{\text{П}_j}{\text{ПДП}_j} \leq 1 \qquad (1)$$

– для максимальной эквивалентной дозы в критическом органе смешанного внешнего излучения за год, $H_{M\Sigma}$ и поступления радионуклида j за год $П_j$ ($ПДП_j$ – значение предельно допустимого поступления радионуклида j),

$$\frac{(H)_{\text{м}\Sigma}}{\text{ДМД}_\text{А}} + \sum_j \frac{\text{К}_j}{\text{ДК}_{\text{А}j}} \leq 1 \qquad (2)$$

– для среднегодовой мощности $(H)_{M\Sigma}$ максимальной эвивалентной дозы и среднегодовых концентраций K_j радионуклидов в воздухе рабочей зоны ($ДК_{Aj}$ – значение допустимой концентрации радионуклида j),

$$\frac{(H)_{\text{м}\Sigma}}{\text{ДМД}_\text{А}} + \sum_j \frac{\text{С}_j}{\text{ДС}_{\text{А}j}} \leq 1 \qquad (3)$$

– для среднегодовой мощности $(H)_{MS}$ максимальной эквивалентной дозы и среднегодового содержания C_j радионуклидов в организме ($ДС_{Aj}$ – значение допустимого содержания радионуклида j),

$$E_{\text{внеш}} + E(\tau = 50) \leq \text{ПД} \qquad (4)$$

$E(\tau = 50)$ – ожидаемая эффективная доза за время τ =50 лет.

При этом, допустимые уровни в НРБ-99/2009 – предел годового поступления (ПГП) и допустимая среднегодовая объемная активность ($ДОА_{ПЕРС}$) используют для оперативного контроля и оптимизации уровня облучения персонала на рабочих местах.

Таблица 1

Основные дозовые пределы для персонала, используемые в НРБ-76/87 и НРБ-99/2009
Dose limits for workers used in NRB-76/87 and NRB-99/2009

<table>
<tr><th>НРБ-76/87</th><th>НРБ-99/2009</th></tr>
<tr><td>Предельно допустимая доза за год (ПДД) – такое наибольшее значение индивидуальной эквивалентной дозы за календарный год, при котором равномерное облучение в течение 50 лет не может вызвать в состоянии здоровья неблагоприятных изменений, обнаруживаемых современными методами.
Основные дозовые пределы для персонала
<table>
<tr><td rowspan="2">Дозовые пределы внешнего и внутреннего облучения, бэр** за год</td><td colspan="3">Группа критических органов</td></tr>
<tr><td>I</td><td>II</td><td>III</td></tr>
<tr><td>Предельно допустимая доза для категории А*, ПДД.</td><td>5</td><td>15</td><td>30</td></tr>
</table>
*Для категории Б значение ПДД равно 1/10 значения ПДД для категории А.
** 1 бэр = 10 мЗв.</td>
<td>Предел дозы (ПД) – значение эффективной или эквивалентной дозы техногенного облучения персонала за счет нормальной эксплуатации радиационного объекта, которое не должно превышаться. Соблюдение предела годовой дозы предотвращает возникновение детерминированных эффектов, а вероятность стохастических эффектов сохраняется при этом на приемлемом уровне.
Основные дозовые пределы для персонала
<table>
<tr><td>Нормируемые величины</td><td>персонал (группа А)*</td></tr>
<tr><td>Эффективная доза</td><td>20 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв в год</td></tr>
<tr><td>Эквивалентная доза за год в
хрусталике глаза
коже
кистях и стопах</td><td>
150 мЗв
500 мЗв
500 мЗв</td></tr>
</table>
*Основные пределы доз персонала группы Б, равны 1/4 значений для персонала группы А.</td></tr>
</table>

Таблица 2

Взвешивающие коэффициенты для тканей и органов при расчете эффективной дозы, используемые в НРБ-99/2009
Tissue weighting factors for organs applying in NRB-99/2009 to determine the effective dose

Ткань	W_T	$\sum W_T$
Костный мозг (красный), толстый кишечник, легкие, желудок	0,12	0,48
Гонады	0,2	0,2
Мочевой пузырь, грудная железа, печень, пищевод, щитовидная железа, остальные ткани*	0,05	0,05
Клетки костных поверхностей, кожа	0,01	0,01
	Итого	1,00

Примечание: *«Остальные ткани» включают надпочечники, головной мозг, экстраторакальной отдел органов дыхания, тонкий кишечник, почки, мышечную ткань, поджелудочную железу, селезенку, вилочковую железу и матку.

Необходимо отметить, что условия (1) – (3) в НРБ-76/87 не являются равнозначными. Из определений допустимых уровней ПДП, ДК (табл. 3) следует, что для долгоживущих радионуклидов, не достигающих равновесного содержания в критическом органе в течение жизни (Ra-226, Sr-90, Th-232, Pu-239 и некоторые другие) числовые значения ПДП и ДК рассчитывают, исходя из условия, чтобы ДС и дозовые пределы достигались лишь к концу профессиональной работы (за 50 лет для персонала) [3]. Таким образом, если при воздействии только внутреннего облучения выполняется равенство $\sum_j(П_j/ПДП_j) = 1$ в условии (1), то условие (3): $\sum_j(C_j/ДС_{Aj}) \leq 1$, выполняется автоматически, но если выполняется равенство $\sum_j(C_j/ДС_{Aj}) = 1$ в условии (3) раньше, чем к концу профессиональной работы, то условие (1) будет нарушено (то есть допустимый уровень ПДП будет превышен: $\sum_j(П_j/ПДП_j) > 1$). В этом случае продолжение работы в условиях потенциального поступления радионуклидов невозможно до тех пор, пока содержание в критическом органе не станет меньше ДС на величину достаточную для того, чтобы дозовый предел ПДД при последующей работе (допускающей поступление радионуклидов в допустимых пределах, равных ПДП) не был превышен.

С другой стороны, выполнение одного условия (1) для внутреннего облучения является достаточным (при выполнении условия (1), условия (2) и (3) выполняются автоматически), и оно преобразуется в условие (4) с учетом того, что, как будет показано далее, ожидаемая эффективная доза является линейным отображением поступления: $E(50)=I\times e(50)$, где $e(50)$ – дозовый коэффициент, не зависящий от периода времени, в течение которого произошло это поступление, и отображающий определенные условия воздействия радионуклида на организм человека (пути поступления, параметров аэрозолей, паров и газов, и типов соединений радионуклида). По сути, ожидаемая эффективная доза – это поступление, выраженное в дозовых единицах. При этом, поступление – это инвариантная физическая величина, а ожидаемая эффективная доза является биофизической величиной, зависящей от используемых биокинетических и дозиметрических моделей, определяющих значение дозового коэффициента $e(50)$.

Взаимосвязь нормируемых величин

Задачей индивидуального дозиметрического контроля (ИДК) является оценка индивидуальных значений уровня облучения в единицах нормируемых величин: пределов доз и допустимых уровней. Причиной внутреннего облучения человека является поступление I радионуклида внутрь организма, в результате которого происходит инкорпорация радионуклида в органе или ткани, количественно определяемая величиной его активности A_T, которую математически можно связать с величиной поступления I при помощи биокинетической модели, описывающей кинетику обмена радионуклида в органах и тканях после его поступления внутрь организма. Биокинетическая модель позволяет определить так называемую функцию удержания или функцию выведения $m(t)$, представляющую собой относительную долю активности радионуклида, удержанного в органе (или ткани) или выведенного из организма на заданный момент времени t после однократного поступления радионуклида I. В результате, поступление I и активность (содержание) радионуклида $A_T(t)$ в органе или ткани или продуктах выведения в момент времени t после однократного поступления связаны соотношением: $A_T(t)=I\times m(t)$ или $I=A_T(t)/m(t)$ (рис. 2).

Для определения эквивалентной дозы H используют дозиметрическую модель (компьютерный фантом человека), позволяющую рассчитать удельную эффективную энергию $SEE(T\leftarrow S)$, которая представляет собой суммарную поглощенную энергию в органе-мишени T на единицу ядерного превращения радионуклида в органе-источнике S с учетом коэффициента качества излучения w_r. Эквивалентную (ожидаемую для внутреннего облучения) дозу $H_T(t)$ за время t, прошедшее после поступления

Таблица 3

Нормируемые величины, используемые в НРБ-76/87 и НРБ-99/2009 для контроля внутреннего облучения персонала
Standardized values used in NRB-76/87 and NRB-99/2009 to control the internal radiation exposure of workers

НРБ-76/87	НРБ-99/2009
Эквивалентная доза Н* равна произведению поглощенной дозы $\boldsymbol{D}$ на средний коэффициент качества ионизирующего излучения $\overline{\boldsymbol{k}}$ в данном элементе объема биологической ткани: $\boldsymbol{H = D\times\overline{k}}$ Единица эквивалентной дозы – бэр (0,01 Зв=10 мЗв). * ***Эквивалентная доза*** *– основная дозиметрическая величина в области радиационной безопасности, введенная для оценки возможного ущерба здоровью человека от хронического воздействия ионизирующего излучения произвольного состава при значении Н за календарный год не более 5 ПДД.* **Предельно допустимое поступление радионуклида (ПДП)** – такое поступления радионуклида в течение календарного года (для персонала категории А), которое **за последующие 50 лет** создает в критическом органе максимальную эквивалентную дозу*, равную предельно допустимой дозе (ПДД). * *При ежегодном поступлении на уровне* **ПДП** *максимальная эквивалентная доза за любой календарный год будет равна или меньше* **ПДД** *в зависимости от времени достижения равновесного содержания радионуклида в организме.* **Допустимое содержание (ДС)** – такое усредненное за год содержание радионуклида в организме (критическом органе), при котором максимальная эквивалентная доза за календарный год равна ПДД. **Допустимая концентрация (ДК)** – допустимый уровень объемной активности радионуклида **в воздухе рабочей зоны**. Численно равна отношению ПДП к объему воздуха V, с которым радионуклид поступает в организм на протяжении календарного года: $ДК_A = ПДП/V_A$ Для лиц категории *А* стандартное значение $V_A = 2{,}5\cdot10^6$ л/год ($2{,}5\cdot10^3$ куб. м в год.)	**Эффективная доза Е*** равна сумме произведений эквивалентной дозы в органах и тканях $\boldsymbol{H_T}$ на соответствующие взвешивающие коэффициенты W_T: $\boldsymbol{E = \sum_T W_T\times H_T}$ Единица эффективной дозы – зиверт (Зв). ***Эффективная доза*** *– величина, используемая (в области радиационной безопасности) как мера риска возникновения отдаленных последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности. Используется только в контролируемых условиях (до 200 мЗв в год).* **Ожидаемая** эквивалентная $\boldsymbol{H_T(\tau)}$ или **эффективная** $\boldsymbol{E(\tau)}$ **доза** за время $\boldsymbol{\tau}$ *, прошедшее после поступления радиоактивных веществ в организм: $\boldsymbol{E(\tau) = \sum_T W_T\times H_T(\tau)}$, где $\boldsymbol{H_T(\tau) = \int_{t_0}^{t_0+\tau}\dot{H}_T(t)dt}$ * *Для персонала принято* ***τ=50 лет***. **Предел годового поступления (ПГП)** – допустимый уровень поступления данного радионуклида в организм в течение года, который при монофакторном воздействии приводит к облучению условного человека ожидаемой дозой, равной пределу годовой дозы **(ПД)**. **Допустимая среднегодовая объемная активность** ($ДОА_{ПЕРС}$) **–** допустимый уровень объемной активности радионуклида **во вдыхаемом воздухе**. Численно равна отношению ПГП к объему воздуха V, с которым радионуклид поступает в организм на протяжении календарного года: $ДОА_{ПЕРС} = ПГП/V_{ПЕРС}$ Для персонала стандартное значение $V_{ПЕРС} = 2{,}4\cdot10^3$ куб. м в год.

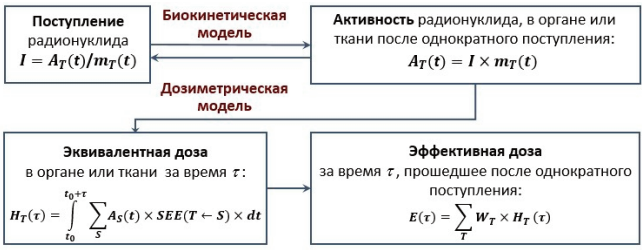


Рис. 2. Взаимосвязь нормируемых величин: поступления *I*, содержания (активности) A_T(t), эквивалентной H_T(τ) и эффективной E(τ) дозы с использованием биокинетической и дозиметрической моделей

Fig. 2. Calculation of standardized values: radionuclide intake *I*, tissue or organ content (activity) A_T(t), equivalent dose H_T(τ) and effective dose E(τ) by using biokinetic and dosimetric models

I радионуклида в организм «условного человека», определяют используя полученные по биокинетической и дозиметрической моделям значения *m(t)* и *SEE(T←S)*. Эффективную (ожидаемую для внутреннего облучения) дозу *E(τ)* за то же время *τ* определяют, используя взвешивающие коэффициенты W_T, представленные в табл. 2.

Исходя из схемы вычисления нормируемых величин, приведенной на рис. 2, допустимое содержание (ДС) согласно определению (табл. 3), связано с предельно допустимой дозой на критический орган *T* ($ПДД_T$) для альфа-излучающего радионуклида, например Pu-239, для которого орган мишень является органом источником, то есть *T = S*, следующим соотношением:

$$ПДД_T = ДС_T(t) \times SEE(T \leftarrow T) \times \tau \quad (5)$$

где *τ* – период времени, равный 1 календарный год, если $ДС_T(t)$ выражено в Бк (расп/с), то *t* должно быть выражено в секундах (1год 3,15E+07= с), а *SEE(T←S)* в Зв/распад.

Предельно допустимое поступление ПДП для долгоживущих радионуклидов, не достигающих равновесного содержания в критическом органе в течение жизни, как отмечено выше, рассчитывают, исходя из условия, чтобы ДС достигались лишь к концу профессиональной работы. Для этого, по сути, нужно определить активность радионуклида в критическом органе к концу профессиональной работы, то есть через 50 лет после начала работы, при условии его хронического ежегодного поступления в количестве ПДП.

Предел годового поступления (ПГП) связан с пределом дозы (ПД) соотношением:

$$ПГП = ПД/e(\tau) \quad (6)$$

где *τ* - период времени, для персонала равный 50 лет, *e(τ)=E(τ)/I* – дозовый коэффициент, выражающий значение ожидаемой эффективной дозы в Зв/Бк на единичное поступление (*I*=1 Бк); так как *I* выражают в единицах Бк, а *E(τ)* в единицах Зв, то *e(τ)* выражают в единицах Зв/Бк, ПД выражают в единицах Зв, а ПГП – в единицах Бк.

Как следует из рис. 2, значения нормируемых величин зависят от используемых биокинетической и дозиметрической моделей – изменение моделей влечет за собой изменение значений нормируемых величин. Используемые для целей радиационной защиты биокинетические и дозиметрические модели менялись в процессе получения и уточнения экспериментальных данных о метаболизме радионуклидов в организме человека [20-26], изучения связанных с возрастом и полом анатомических и физиологических характеристик различных групп людей для определения термина «условный человек» [27–28] и использования все более сложных эталонных (reference) вычислительных фантомов [23, 29]. В табл. 4 приведены значения пределов доз, допустимых уровней и дозовых коэффициентов в зависимости от используемых биокинетических и дозиметрических моделей в процессе их развития, отражаемого в последовательных выпусках рекомендаций МКРЗ, на примере ингаляционного поступления аэрозолей двуокиси плутония (PuO_2) с медианным по активности аэродинамическим диаметром частиц АМАД=1 мкм.

В табл. 4 первый столбец показывает значения нормируемых величин ПДД, ДС и ДК для ингаляционного поступления нерастворимых соединений (НР) Pu-239, которые были установлены в публикациях 2, 9, 10 и 10А МКРЗ [16, 18, 20, 30]. Значения ПДД для групп критических органов (КО) определялись, исходя из имеющейся на тот момент информации о нестохастических и стохастических эффектах в органах и тканях в зависимости от дозы их облучения. В случае неравномерного (внутреннего) облучения органов и тканей тела, принималось во внимание чувствительность органов и тканей к облучению или любой ущерб для здоровья, являющийся результатом этого облучения. В качестве КО выбирали тот орган или ткань, повреждение которого от депонированного в нем радионуклида приводило к максимальному ущербу для организма. Для профессионального внутреннего облучения в публикации 2 были введены основные нормируемые величины и последующих публикациях 6, 9, 10 и 10А развивали принятый подход с целью уточнения их значений. Были введены понятия максимально допустимых значений содержания (ДС) радионуклида в критическом органе и концентрации (ДК) радионуклида в воздухе. Эти значения определялись на основе пределов облучения (ПДД) критических органов таким образом, чтобы не было их пре-

Таблица 4

Нормируемые величины в рекомендациях МКРЗ, на примере ингаляционного поступления радионуклида Pu-239 в форме аэрозолей PuO_2 с АМАД=1 мкм

Standards of internal exposure in ICRP recommendations, on example of inhalation intake of Pu-239 radionuclide in the form of PuO2 aerosols with AMAD = 1 μm

Нормируемые величины	Рекомендации МКРЗ, тип соединения радионуклида Pu-239				
	МКРЗ-2/9/10/10А, НР	МКРЗ-26/30/54, Y	МКРЗ-60/66/67, S	МКРЗ-100/103/110/133/OIR**	
				S	PuO_2
ПДД (КО), мЗв в год	15 (легкие) 30 (костная ткань)	–	–	–	
ПД (дозовая величина), мЗв	–	50 ($H_{E,50}$) 500 ($H_{50,T}$)	100/5 лет (E_{50}) 50/1 год (E_{50})	100/5 лет (E_{50}) 50/1 год (E_{50})	
ДС (КО), Бк	300 (легкие)	–	–	–	–
ДК (или ДОА), Бк/м^3	1,48	0,3	0,53	0,26***	0,18***
ПГП, Бк	–	500 (600)* п. кости	1300	650***	440***
e_{50}, h_{50}(T) Зв/Бк	–	9,5E-04 (h_{50}) п. кости 8,3E-05 ($h_{E,50}$)	1,5E-05 (e_{50})	3,1E-05 (e_{50})	4,5E-05 (e_{50})

Примечание: * значение ПГП определено в соответствии с ограничением по нестохастическому эффекту на поверхность кости: ПД=500 ($H_{50,T}$), в скобках – максимальное значение ПГП, которое удовлетворяет ограничению по стохастическому эффекту: ПД=50 (E_{50}).

** публикации МКРЗ 131, 134, 137 и 141.

*** значения ПГП рассчитаны по формуле (6), ДОА=ПГП/2500 Бк/м^3.

вышения за любой 13-недельный период времени в течение года. Во всех случаях, при расчете значения ДК, принимался во внимание тот факт, что рассчитанная доза на критический орган может быть меньше значения ДС, которое предполагает достижение равновесия активности радионуклида в органе при постоянном уровне его поступлении. Поэтому значение ДК, устанавливалось исходя из условия, что еженедельная доза на критический орган не будет превышать ПДД после 50-летнего периода профессионального облучения. Нормируемые величины ПДП и дозовые коэффициенты еще не были введены на тот момент.

Дальнейшее развитие подходов к нормированию было представлено в публикации 26 МКРЗ [31], а в публикации 30 МКРЗ [23] были разработаны биокинетические и дозиметрические модели для расчета пределов ингаляционного поступления радионуклидов для персонала. Основные дозовые пределы были предназначены для предотвращения нестохастических эффектов и ограничения стохастических эффектов на приемлемом уровне. Для внутреннего облучения основные дозовые пределы определялись следующим образом[2]:

$$\sum_T W_T \times H_{50T} \leq 0.05 \text{ Зв} \quad (7)$$

$$H_{50T} \leq 0.5 \text{ Зв} \quad (8)$$

где W_T – взвешивающий коэффициент, представляющий собой долю стохастического риска от облучения органа или ткани (T), относительно суммарного риска при однородном облучении всего тела;

H_{50}– ожидаемая эквивалентная доза в органе или ткани (T), сформированная за определенный период времени (τ) после поступления радионуклидов из всех источников в течение рассматриваемого календарного года.

Оценки риска радиационно-индуцированного рака и генетических заболеваний, на которых основывались приведенные в публикации 26 МКРЗ пределы доз для стохастических эффектов, были выполнены с использованием гипотезы линейной зависимости эффекта от величины эквивалентной дозы. Поэтому, именно суммарная эквивалентная доза, усредненная по органу или ткани, независимо от периода времени, в течение которого эта доза была сформирована, определяла степень воздействия на этот орган или ткань. Исходя из этого МКРЗ заключило, что период времени интегрирования эквивалентной дозы в органе или ткани после поступления радионуклида, τ =50 лет, в достаточной мере подходит для характеристики периода профессиональной деятельности. Таким образом, для определения значения дозового предела, ограничивающего стохастические эффекты, была введена величина ожидаемой эквивалентной дозы в органе или ткани $H_{50,T}$, а уравнение (7) уравняло однородное облучении всего тела с неоднородным облучением за счет поступления радионуклидов внутрь организма человека.

Применение нового на то время подхода к определению пределов доз и разработка новых биокинетических и дозиметрических моделей, которые были представлены в публикации 30 МКРЗ, изменило значения допустимых уровней ДК и ПГП, включая нерастворимые соединения плутония, обозначаемые как тип соединения Y. Необходимо также отметить, что при установлении предела дозы для ограничения стохастических эффектов на приемлемом уровне, МКРЗ в публикации 26 исходило из предположения, что при установленном значении 0,05 Зв в год средняя доза на персонал будет находиться на уровне 1/10 от установленного предела.

Следующий шаг в развитии подходов к нормированию был опубликован в публикации 60 МКРЗ, которой на основе тщательного изучения вопросов риска биологических эффектов от облучения были пересмотрены значения взвешивающих коэффициентов для отдельных видов излучения при расчете эквивалентной дозы (w_r) и взвешивающих коэффициентов для органов и тканей при расчете эффективной дозы (w_T). Термин эффективная доза, заменяющий термин эффективная эквивалентная доза был введен впервые в публикации 60 МКРЗ. Рекомендуемыми пределами доз стали эффективная доза 20 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв в год, а также эквивалентная доза за год в хрусталике глаза 150 мЗв, в коже и кистях и стопах 500 мЗв. Пределы эффективной дозы применимы для суммы доз внешнего облучения за указанный период времени и 50-летней (для персонала) ожидаемой эффективной дозы от поступления радионуклидов за тот же период.

В публикациях 66 и 67 МКРЗ были представлены новые биокинетические модели: дыхательного тракта и системной активности для ряда радионуклидов, включая плутоний. Эти модели отличались от предыдущих тем, что они рассматривали реальные физиологические процессы, происходящие в дыхательном тракте, как барьерном органе, и в целом в организме при поступлении радионуклидов в кровь после их прохождения через органы дыхания и пищеварения. Модель пищеварительного тракта (ЖКТ) и дозиметрическая модель остались такими, которые использовались в публикации 30 МКРЗ. В результате значения допустимых уровней и дозовых коэффициентов для нерастворимых соединений плутония, обозначаемых как тип соединения S, заметно изменились, как показано в табл. 4.

Современный подход к нормированию

Последующее развитие подходов к нормированию было представлено в публикации 103 МКРЗ 2007 года [5], в которой концепция и использование эквивалентной и эффективной дозы остаются неизменными, но был внесен ряд изменений в методы, используемые при их расчете. Внесены изменения в радиационные и тканевые взвешивающие коэффициенты по сравнению со значениями, ранее рекомендованными в Публикации 60 МКРЗ [6]. Изменения значений взвешивающих коэффициентов для органов и тканей при расчете эффективной дозы, w_T приведенных в Публикации 60 МКРЗ, отражают улучшение знаний о радиационных рисках. Значения взвешивающих коэффициентов w_T, основаны на номинальных коэффициентах радиационного пожизненного риска стохастических эффектов с учетом вреда как функции потерянного времени жизни, летальности и потери качества жизни в результате их развития. Основными изменениями значений коэффициента w_T являются увеличение для молочной железы (с 0,05 до 0,12), уменьшение для половых желез (с 0,2 до 0,08) и включение большего количества органов и тканей в категории «остальные» (от 0,05 до 0,12). Весовые коэффициенты ткани по-прежнему представляют средние значения по полу и по всем возрастам. Еще одно важное изменение, внесенное в публикации 103 МКРЗ [5], заключается в том, что дозы облучения рассчитываются с использованием эталонных вычислительных фантомов человеческого тела, представленных в публикации 110 МКРЗ [29]. Воксельные модели, построенные на основе данных медицинских изображений реальных людей, дают более реалистичное описание человеческого тела, чем в математических (или стилизованных) фантомах. Таким образом, МКРЗ решила использовать воксельные модели для определения эталонных фантомов, которые будут использоваться при расчетах распределения дозы в организме как для внутреннего, так и для внешнего облучения. Эти модели (или вычислительные фантомы) представляют собой эталон взрослого мужчины и эталон взрослой женщины. Они предназначены специально для расчета величин радиологической защиты, соответствующих концепции эффективной дозы. Эквивалентные дозы для органов и тканей рассчитываются отдельно для эталонного взрослого мужчины H_T^M и

[2] В дальнейшем выражение $\Sigma_T w_T \times H_{50,T}$ получило название ожидаемая эффективная эквивалентная доза $H_{E,50}$ и, окончательно, ожидаемая эффективная доза E_{50} [6].

эталонной взрослой женщины H_T^F и затем усредняются при расчете эффективной дозы, E:

$$E = \sum_T w_T \left[\frac{H_T^M + H_T^F}{2}\right] \quad (9)$$

В Публикации 103 МКРЗ специально отмечено, что эффективная доза предназначена для использования в качестве защитной величины на основе эталонных значений и относится к эталонным (reference) лицам, а не к конкретным лицам. Основное использование эффективной дозы - это проспективная оценка дозы для планирования и оптимизации радиологической защиты, а также ретроспективная демонстрация соответствия для целей регулирования. Эффективная доза – это не индивидуальная величина дозы, а доза для эталонного лица при определенных условиях воздействия. В общем случае эталонным лицом может быть либо стандартный работник, либо эталонное лицо из населения определенного возраста.

Значения эквивалентных доз на органы и ткани рассчитываются с учетом новых справочных данных об основных анатомических и физиологических данных стандартных мужчины и женщины, представленных в публикации 89 МКРЗ [28], а также новых значений коэффициентов удельных эффективных энергий $SEE(T \leftarrow S)$, необходимых для расчета эквивалентной дозы, как показано на рис. 2. Коэффициенты $SEE(T \leftarrow S)$ были рассчитаны с использованием эталонных вычислительных фантомов человеческого тела, описанных выше, и их значения представлены в публикации 133 МКРЗ [8]. Кроме этого, модель дыхательного тракта, представленная в публикации 66 МКРЗ была обновлена [7], а модель пищеварительного тракта (ЖКТ), которая использовалась в публикации 30 МКРЗ, была заменена на новую физиологически обоснованную модель, представленную в публикации 100 МКРЗ [26]. В результате значительных изменений в применяемых для расчета доз биокинетических и дозиметрических моделях изменились и значения допустимых уровней и дозовых коэффициентов (табл. 4). При этом в модели дыхательного тракта для ингаляционного поступления плутония, наряду со стандартными типами соединений F, M и S, были рекомендованы коэффициенты абсорбции в легких для специально выделенных химических соединений плутония, в частности для PuO_2.

Контроль внутреннего облучения персонала

Как было отмечено выше, целью дозиметрического контроля является определение степени соблюдения принципов радиационной безопасности и требований нормативов, включая непревышение установленных основных пределов доз и допустимых уровней. Таким образом, дозиметрический контроль напрямую связан с нормированием, а его задачей является определение уровня облучения, в частности персонала, в единицах нормируемых величин: пределов доз и допустимых уровней. Как видно из рис. 2, нормируемые величины эквивалентная $H_T(\tau)$ и эффективная $E(\tau)$ дозы определяются через величины поступления I радионуклида внутрь организма и его активности в органе или ткани $A_T(\tau)$ или в продуктах выведения $A_U(\tau)$. Поступление I определяют по величине функции удержания $m_T(t)$ или функции выведения $m_U(t)$: $I=A_T(t)/m_T(t)$ или $I=A_U(t)/m_U(t)$, а эффективную дозу определяют с использованием величины дозового коэффициент $e(\tau)$: $E=I\times e(\tau)$. Функции $m_T(t)$, $m_U(t)$ и дозовые коэффициенты $e(\tau)$ определяют используя биокинетические и дозиметрические модели, описанные выше в предыдущем разделе. Такая оценка уровня облучения является ретроспективной и используется для демонстрации соответствия требованиям нормативов. Для планирования и оптимизации радиологической защиты используется проспективная оценка дозы: поступление I определяют по величине средней объемной активности OA радионуклида в воздухе рабочих помещений и средней скорости дыхания V_S стандартного работника за время работы: $I=OA\times V_S$.

Из приведенных выше уравнений для определения поступления I и эффективной дозы E можно получить соотношение, в обобщенном для функций удержания и выведения виде: $E=A(t)\times e(\tau)/m(t)=A(t)\times z(t)$, где функция $z(t)=e(\tau)/m(t)$ – коэффициент, связывающий значение дозы с активностью радионуклида в момент времени t после однократного поступления. Полученная формула $E=A(t)\times z(t)$, при условии отсутствия влияния предшествующих поступлений, связывает измеренное значение активности в органе или ткани $A_T(t)$ или в продуктах выведения $A_U(t)$ с эффективной дозой для эталонного лица (стандартного работника) через эталонное значение функции $z(t)$, которое введено впервые в публикации МКРЗ OIR [7, 9-11] и табулировано для каждого радионуклида и определенных условий его воздействия (пути поступления, параметров аэрозолей, паров и газов, и типов соединений радионуклида). Такой подход позволяет стандартизировать способ измерения нормируемой величины (эффективной дозы для эталонного лица, в соответствии с ее определением) путем измерения активности радионуклида в организме человека $A_T(t)$ или в продуктах выведения $A_U(t)$ и учета эталонного значения $z(t)$, определяемого в зависимости от условий воздействия радионуклида. Если влияние предшествующих поступлений не является пренебрежимо малым формула для расчета значения эффективной дозы будет более сложной, но это не меняет сути стандартизации измерения эффективной дозы, так как в формуле используются те же величины: измеренные значения активности в органе или ткани $A_T(t)$ или в продуктах выведения $A_U(t)$ в течение всех периодов контроля, $A(t_k)$, и эталонные значения $z(t_k - \tau_n)$:

$$\boldsymbol{E} = \left(\boldsymbol{A}(\boldsymbol{t_k}) - \sum_{n=1}^{k-1} \frac{E_n}{z(t_k - \tau_n)}\right) \times \boldsymbol{z}(\boldsymbol{t_k} - \boldsymbol{\tau_k}) \quad (10)$$

где $A(t_k)$ – результат измерения активности в момент времени t_k; t_k – дата измерения активности (окончание последнего периода контроля k); τ_n и τ_k – даты поступления радионуклида (стандартно середина периода контроля n и k); E_n – значения эффективной дозы, рассчитанные для каждого периода контроля n.

Для контроля индивидуального уровня облучения персонала при ингаляционном поступлении плутония в нормальных условиях обычно определяют уровень радионуклида в суточном количестве мочи (СКМ). Эти данные позволяют определить уровень поступления I и величины эквивалентной $H_T(\tau)$ и эффективной $E(\tau)$ дозы расчетным путем, используя биокинетические и дозиметрические модели как показано на рис. 2. Для примера можно сравнить уровень плутония в суточном количестве мочи, который должен наблюдаться при постоянном ежегодном поступлении радионуклида в количестве равном пределу годового поступления ПГП и соответствующую этому поступлению активность (содержание) плутония в легких, используя те допустимые уровни поступления, которые использовались в разное время в соответствии с принятыми в то время нормами. На рис. 3 показаны значения активности в легких и в СКМ для хронического равномерного ингаляционного поступления аэрозолей нерастворимых соединений плутония (Y, S, PuO_2) с медианным по активности аэродинамическим диаметром частиц АМАД = 1 мкм в количестве равном ПГП ежегодно в течение периода профессиональной деятельности 50 лет, рассчитанные с использованием принятых в то время в соответствующих публикациях МКРЗ биокинетических и дозиметрических моделей.

На рис. 3 видно, что уровень облучения легких, определяемый содержанием радионуклида в них, практически не зависит от моделей публикации 30/54 и 66/67 МКРЗ и немного отличается в сторону уменьшения, в среднем не более 2 раз, для современных моделей МКРЗ OIR (публикации 130, 141 МКРЗ). Уровень выведения плутония с мочой также имеет близкие значения для стандартных

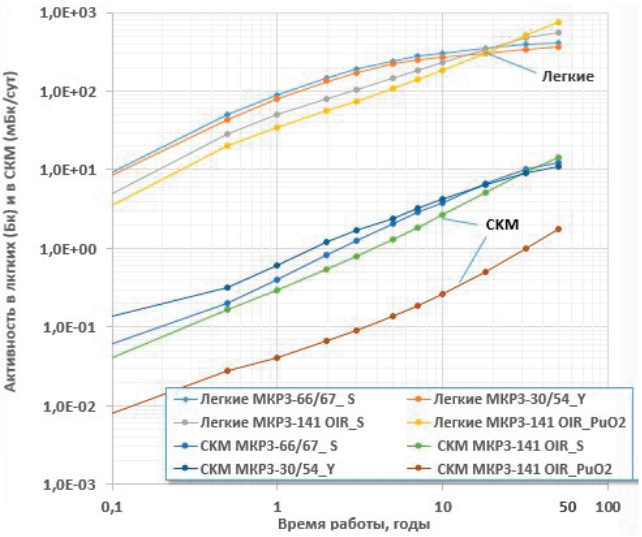


Рис. 3. Значения активности в легких и в СКМ для хронического равномерного ингаляционного поступления аэрозолей нерастворимых соединений плутония (Y, S, PuO_2) с медианным по активности аэродинамическим диаметром частиц АМАД=1 мкм в ежегодном количестве равном ПГП, в течение периода профессиональной деятельности 50 лет

Fig. 3. Predicted values of the lung and daily urine excretion activities following constant chronic inhalation intake of insoluble plutonium compounds (Y, S, PuO2) with the activity median aerodynamic diameter of aerosol particles AMAD = 1 μm at a rate equal annual limit of intake (ALI), during the period of occupational activity 50 years

типов нерастворимых соединений плутония Y и S, но отличается, практически, на порядок величины в сторону уменьшения для соединений двуокиси плутония PuO_2 при применении современных моделей МКРЗ OIR. Отсюда следует, что допустимый уровень ПГП для современных моделей создает немного меньший по сравнению с моделями предыдущего поколения уровень облучения легких (в среднем в 2 раза) и пропорционально меньший уровень выведения плутония с мочой (в среднем в 1,4 раза) для стандартного типа нерастворимых соединений плутония S. Однако для специально выделенных нерастворимых соединений плутония, в частности для PuO_2, уровень выведения плутония с мочой существенно отличается в меньшую сторону (в среднем в 11,5 раз) по сравнению с моделями предыдущего поколения. Таким образом, при переходе на современные модели МКРЗ OIR интерпретация результатов измерений плутония в моче будет зависеть от того какой тип нерастворимых соединений плутония будет использован для расчета уровня поступления радионуклида по формуле $I=A_U(t)/m_U(t)$: стандартный S или специально выделенный для PuO_2. При практическом внедрении новых моделей МКРЗ OIR, по-видимому, следует проводить дополнительные исследования поведения нерастворимых промышленных соединений плутония в организме человека. Кроме этого, следует использовать дополнительные возможности контроля поступления плутония путем измерения сопутствующего ему радионуклида Am-241 в теле человека. Из данных, приведенных на рис. 3 также следует, что для определения уровня выведения плутония с мочой следует применять наиболее чувствительные методы измерения, имеющие порог чувствительности порядка долей мБк в СКМ для соединений типа S и на порядок ниже для соединений типа PuO_2. В последнем случае для целей контроля может потребоваться использование препаратов для ускорения выведения плутония с мочой, а также разработка и внедрение в практику биокинетических моделей, описывающих это ускоренное выведение, которые позволят проводить интерпретацию таких измерений.

Заключение

В данной статье проводится сравнительный анализ изменений подходов к нормированию и контролю внутреннего облучения персонала, которые происходили в процессе эволюции Рекомендаций МКРЗ и Норм радиационной безопасности (от НРБ-69/1969 до НРБ-99/2009). Также рассмотрены современные подходы к нормированию и контролю внутреннего облучения персонала, изложенные в серии публикаций МКРЗ OIR, с целью подготовки материалов для гармонизации системы нормирования внутреннего облучения персонала с международными требованиями и рекомендациями.

Показано, что качественная смена подхода к нормированию облучения персонала и населения произошла 1990-е годы за счет уменьшения числа контролируемых нормируемых величин путем введения единой для всех видов облучения величины дозового предела в единицах эффективной дозы E, которая учитывает различную чувствительность органов и тканей в возникновении стохастических эффектов радиации (W_T), используя при этом принятые ранее понятия эквивалентной дозы H и групп критических органов.

Показано также, что ожидаемая эффективная доза является линейным отображением поступления, связывающим эти две величины через дозовый коэффициент, не зависящий от периода времени, в течение которого произошло поступление, и отображающий определенные условия воздействия радионуклида на организм человека (пути поступления, параметров аэрозолей, паров и газов, и типов соединений радионуклида).

Анализ современного подхода к нормированию и контролю внутреннего облучения персонала показал, что введенное впервые в публикациях МКРЗ OIR 2015-2019 годов эталонное значение функции $z(t)$, связывающей измеренное значение активности в органе или ткани $A_T(t)$ или в продуктах выведения $A_U(t)$ с ожидаемой эффективной дозой E для эталонного лица, табулированное для каждого радионуклида и определенных условий его воздействия позволяет стандартизировать способ измерения нормируемой величины эффективной дозы.

На основе проведенного сравнения уровней содержания плутония в суточном количестве мочи и в легких, которые должны наблюдаться при постоянном ежегодном поступлении радионуклида в количестве равном пределу годового поступления (ПГП), используемому в разное время в соответствии с принятыми в то время нормами, показано, что ПГП для современных моделей создает немного меньший по сравнению с моделями предыдущего поколения уровень облучения легких (в среднем в 2 раза) и пропорционально меньший уровень выведения плутония с мочой (в среднем в 1,4 раза) для стандартного типа нерастворимых соединений плутония S. Однако для специально выделенного нерастворимого соединения плутония, PuO_2, уровень выведения плутония с мочой существенно отличается в меньшую сторону (в среднем в 11,5 раз) по сравнению с моделями предыдущего поколения. С учетом этого, при практическом внедрении новых моделей МКРЗ OIR, по-видимому, следует проводить дополнительные исследования поведения нерастворимых промышленных соединений плутония в организме человека. Кроме этого, следует использовать дополнительные возможности контроля поступления плутония путем измерения сопутствующего ему радионуклида Am-241 в теле человека. Для определения уровня выведения плутония с мочой следует применять наиболее чувствительные методы измерения, имеющие порог чувствительности порядка долей мБк в СКМ для соединений типа S и на порядок величины ниже для соединений типа PuO_2, что может потребовать разработки и внедрения в практику контроля биокинетических моделей, описывающих ускоренное выведение плутония при применении специальных препаратов.

Comparative Analysis of Approaches to Regulation and Monitoring of Workers for Internal Radiation Exposure

A.A. Molokanov, B.A.Kukhta, E.Yu. Maksimova

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

Contact person: Andrey Alekseevich Molokanov, e-mail: andrei.molokanov@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: Harmonization and improvement of the system for regulating the internal radiation exposure of workers and the basic requirements for ensuring radiation safety with international requirements and recommendations.

Material and methods: Issues related to the development of approaches to regulation and monitoring of workers for internal radiation exposure in the process of evolution of the ICRP recommendations and the national radiation safety standards, are considered. The subject of analysis is the standardized values: dose limits for workers and permissible levels as well as directly related methods of monitoring of workers for internal radiation exposure, whose purpose is to determine the degree of compliance with the principles of radiation safety and regulatory requirements, including non-exceeding the basic dose limits and permissible levels. The permissible levels of inhalation intake of insoluble compounds (dioxide) of plutonium-239 are considered as a numerical example.

Results: Based on the analysis of approaches to the regulation and monitoring of workers for internal radiation exposure for the period from 1959 to 2019, it is shown that a qualitative change in the approach occurred in the 1990s. It was due to a decrease in the number of standardized values by introducing a single dose limit for all types of exposure: the effective dose E, which takes into account the different sensitivity of organs and tissues for stochastic radiation effects (W_T), using the previously accepted concepts of the equivalent dose H and groups of critical organs. From the analysis it follows that the committed effective dose is a linear transformation of the intake, linking these two quantities by the dose coefficient, which does not depend on the time during which the intake occurred, and reflects certain exposure conditions of the radionuclide intake (intake routes, parameters of aerosols and type of radionuclide compounds). It was also shown that the reference value of the function *z(t)* linking the measured value of activity in an organ (tissue) or in excretion products with the committed effective dose for a reference person, which is introduced for the first time in the publications of the ICRP OIR 2015-2019, makes it possible to standardize the method of measuring the normalized value of the effective dose.

Based on the comparison of the predicted values of the lung and daily urine excretion activities following constant chronic inhalation intake of insoluble plutonium compounds at a rate equal annual limit of intake (ALI) during the period of occupational activity 50 years it was shown that the modern biokinetic models give a slightly lower level (on average 2 times) of the lungs exposure compared to the models of the previous generation and a proportionally lower level (on average 1.4 times) of plutonium urine excretion for the standard type of insoluble plutonium compounds S. However, for the specially defined insoluble plutonium compound, PuO_2, the level of plutonium urine excretion differs significantly downward (on average 11.5 times) compared to the models of the previous generation.

Conclusion: With the practical implementation of new ICRP OIR models, in particular for PuO_2 compounds, additional studies should be carried out on the behavior of insoluble industrial plutonium compounds in the human body. Besides, additional possibilities should be used to determine the intake of plutonium by measuring in the human body the radionuclide Am-241, which is the Pu-241 daughter. To determine the plutonium urine excretion, the most sensitive measurement techniques should be used, having a decision threshold about fractions of mBq in a daily urine for S-type compounds and an order of magnitude lower for PuO_2 compounds. This may require the development and implementation in monitoring practice the plutonium-DTPA Biokinetic Model.

Key words: *committed effective dose, annual equivalent dose on critical organ, regulation, radiation safety standards, monitoring of workers for internal radiation exposure, biokinetic model, dosimetric model*

For citation: Molokanov AA, Kukhta BA, Maksimova EYu. Comparative Analysis of Approaches to Regulation and Monitoring of Workers for Internal Radiation Exposure. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):102–110.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-102-110

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. Гигиени¬ческие нормативы СП 2.6.1.2523-09. М. 2009. 100 с. [Radiation safety standards NRB-99/2009. Hygienic standards SP 2.6.1.2523- 09. Moscow. 2009. 100 p. (In Russ.)].
2. Панфилов А.П. Эволюция системы обеспечения радиационной безопасности атомной отрасли страны и ее современное состояние. Радиация и риск. 2016. Том 25. № 1. [Panfilov AP. Evolution of the radiation safety system of the country's nuclear industry and its current state. Radiation and risk. 2016; 25(1):47-64 (In Russ.)]
3. Нормы радиационной безопасности НРБ-76/87 и Основные санитарные правила работы с радиоактивными веществами и другими источниками ионизирующих излучений ОСП-72/87. – М. 1988. 160 с. [Radiation safety standards NRB-76/87 and Basic sanitary rules for working with radioactive substances and other sources of ionizing radiation OSP-72/87. Moscow. 1988. 160 p. (In Russ.)].
4. Нормы радиационной безопасности НРБ-96. Гигиенические нормативы ГН 2.6.1.054-96. Moscow. 1996. [Radiation safety standards NRB-96. Hygienic standards GN 2.6.1.054-96. Moscow. 1996. (In Russ.)].
5. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).
6. ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21 (1-3).
7. ICRP, 2015. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 1. ICRP Publication 130. Ann. ICRP 44(2).
8. ICRP, 2016. The ICRP computational framework for internal dose assessment for reference adults: specific absorbed fractions. ICRP Publication 133. Ann. ICRP 45(2), 1–74.
9. ICRP, 2016. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 2. ICRP Publication 134. Ann. ICRP 45(3/4), 1–352.
10. ICRP, 2017. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3. ICRP Publication 137. Ann. ICRP 46(3/4).
11. ICRP, 2019. Occupational intakes of radionuclides: Part 4. ICRP Publication 141. Ann. ICRP 48(2/3).
12. INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS FOR X-RAY AND RADIUM PROTECTION, Stokholm, 1992.
13. ICRP, 1951. International recommendations on radiological protection. Revised by the International Commission on Radiological Protection at the Sixth International Congress of Radiology, London, 1950. Br. J. Radiol. 24, 46–53.
14. ICRP, 1959. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Now known as ICRP Publication 1. Pergamon Press, New York.] и 1960 гг. [ICRP, 1960. Report of Committee II on Permissible Dose for Internal Radiation. ICRP Publication 2. Pergamon Press, London.
15. Нормы радиационной безопасности НРБ-69. М. Атомиздат. 1972. [Radiation safety standards NRB-69. Moscow. Atomizdat. 1972. (In Russ.)].
16. ICRP, 1960. Report of Committee II on Permissible Dose for Internal Radiation. ICRP Publication 2. Pergamon Press, London.
17. ICRP, 1964. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 6. Pergamon Press, Oxford.
18. ICRP, 1966. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 9. Pergamon Press, Oxford.
19. Санитарные правила работы с радиоактивными веществами и источниками источниками ионизирующих излучений. СПП № 333-60. М. Атомиздат. 1960. [Sanitary rules for working with radioactive substances and sources of ionizing radiation. SPP № 333-60. Moscow. Atomizdat 1960. (In Russ.)].
20. ICRP, 1968. Report of Committee IV on Evaluation of Radiation Doses to Body Tissues from Internal Contamination due to Occupational Exposure. ICRP Publication 10. Pergamon Press, Oxford.
21. ICRP, 1972. The Metabolism of Compounds of Plutonium and Other Actinides. ICRP Publication 19. Pergamon Press, Oxford.
22. ICRP, 1973. Alkaline Earth Metabolism in Adult Man. ICRP Publication 20. Pergamon Press, Oxford.
23. ICRP, 1979. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP Publication 30 (Part 1). Ann. ICRP 2 (3-4).
24. ICRP, 1986. The Metabolism of Plutonium and Related Elements. ICRP Publication 48. Ann. ICRP 16 (2-3).
25. ICRP, 1994. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 66. Ann. ICRP 24 (1-3).
26. ICRP, 2006. Human Alimentary Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 100. Ann. ICRP 36 (1-2).
27. ICRP, 1975. Report of the Task Group on Reference Man. ICRP Publication 23. Pergamon Press, Oxford.
28. ICRP, 2002. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. ICRP Publication 89. Ann. ICRP 32 (3-4).
29. ICRP, 2009. Adult Reference Computational Phantoms. ICRP Publication 110. Ann. ICRP 39 (2).
30. ICRP, 1971. The Assessment of Internal Contamination Resulting from Recurrent or Prolonged Uptakes. ICRP Publication 10A. Pergamon Press, Oxford.
31. ICRP, 1977. Recommendations of the ICRP. ICRP Publication 26. Ann. ICRP 1 (3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 10.08.2021. Принята к публикации: 21.09.2021.

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: 10.08.2021 Accepted for publication: 21.09.2021.

О.А. Кочетков, В.Н. Клочков, А.С. Самойлов, Н.К. Шандала

ГАРМОНИЗАЦИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ АКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С СОВРЕМЕННЫМИ МЕЖДУНАРОДНЫМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ

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

Контактное лицо: Владимир Николаевич Клочков, e-mail: vnklochkov22@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Гармонизация законодательных актов Российской Федерации с современными международными рекомендациями

Результаты: Основополагающими рекомендациями МКРЗ (2007 г.) и МАГАТЭ (2014 г.) внесены существенные изменения в концепцию системы обеспечения радиационной безопасности. Анализ существующей международной нормативной базы по обеспечению радиационной безопасности позволил определить основные положения, которые необходимо ввести в российскую правовую и нормативную базу. Показано, что для гармонизации действующего Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» с международными документами его необходимо коренным образом переработать. Серьезные изменения должны претерпеть общие подходы к правовому регулированию в области радиационной безопасности, обеспечив прочную связь этого закона с другими нормативно-правовыми документами, действующими в Российской Федерации.

Выводы: Постатейный анализ действующего Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» показал, что для его гармонизации с международными документами необходимо внести изменения в 22 статьи и дополнить закон 12 новыми статьями. С учетом столь большого объема изменений целесообразно принятие нового законодательного акта с одновременной отменой действующего федерального закона. Предложено новое название: Федеральный закон Российской Федерации «О радиационной безопасности в Российской Федерации».

Введение в действие Федерального закона Российской Федерации «О радиационной безопасности в Российской Федерации» в сочетании с основными подзаконными нормативными актами, утверждаемыми Правительством Российской Федерации – «Нормами радиационной безопасности» (НРБ) и «Основными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОПОРБ), позволит создать в России современную нормативно-правовую основу обеспечения радиационной безопасности персонала и населения.

Ключевые слова: *радиационная безопасность, нормативный правовой акт, правоприменительная практика, персонал, население*

Для цитирования: Кочетков О.А., Клочков В.Н., Самойлов А.С., Шандала Н.К. Гармонизация законодательных актов Российской Федерации с современными международными рекомендациями //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021.Т.66. №6. С. 111–115

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-111-115

Введение

Основой нормативно-правовой системы обеспечения радиационной безопасности в России в настоящее время является Федеральный закон Российской Федерации от 09.01.1996. № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» (далее Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ). Этот закон был принят в первые годы становления российской правовой системы и сыграл важную роль: он вывел острую и актуальную проблему обеспечения радиационной безопасности населения на уровень федерального закона.

Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ на первом этапе сыграл большую положительную роль в формировании российской правовой и нормативно-методической системы обеспечения радиационной безопасности:

– стал правовой основой ряда постановлений Правительства Российской Федерации и Федеральных целевых программ в области радиационной безопасности;
– получил развитие в нормативных правовых актах, устанавливающих санитарно-эпидемиологические требования в области обеспечения радиационной безопасности: в Нормах радиационной безопасности, Основных санитарных правилах обеспечения радиационной безопасности и многих других;
– ускорил реализацию рекомендаций Международной комиссии по радиологической защите (далее МКРЗ) по внедрению новых подходов и уменьшению основных дозовых пределов облучения населения и персонала;
– в определённой степени положительно ответил на озабоченность общества по поводу обеспечения радиационной безопасности, порождённую Чернобыльской аварией;
– улучшил обеспечение радиационной безопасности в Российской Федерации, что привело к снижению доз облучения персонала и населения.

Однако роль данного закона для регулирования радиационной безопасности в Российской Федерации оказалась недостаточной. В настоящее время Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ действует в редакции Федеральных законов от 22.08.2004 № 122-ФЗ, от 23.07.2008 № 160-ФЗ, от 18.07.2011 № 242-ФЗ, от 19.07.2011 № 248-ФЗ, от 08.12.2020 № 429-ФЗ. Это количество изменений сравнительно невелико – в другие российские законодательные акты изменения вносились десятки раз. Причина такой стабильности текста этого закона специалистами ИБРАЭ РАН [1]объяснена его слабой востребованностью. И с этим следует согласиться. Данный федеральный закон и другие действующие российские нормативные правовые акты по радиационной безопасности персонала и населения основаны на применении философии, концепций и стандартов, сформулированных в Публикации 60 МКРЗ (1990 г.) [2] и Основных стандартах безопасности МАГАТЭ (1996-1997 гг.) [3, 4], не соответствуют современной международной системе радиационной защиты и нуждаются в гармонизации с более поздними международными рекомендациями и требованиями, изложенными в Публикации 103 МКРЗ (2007 г.) и Основных нормах безопасности МАГАТЭ (2014 г.).

На протяжении последних 20 лет неоднократно предпринимались попытки внесения изменений и разрабатывались конкретные предложения по корректировке отдельных положений Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ. Из основных мероприятий и решений, направленных на пересмотр закона, можно отметить следующие:

– решение НТС-5 Минатома России от 01.12.2000 и решение РНКРЗ от 05.12.2000 о подготовке предложений для внесения изменений в закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ;
– рекомендации парламентских слушаний «О радиационной безопасности» от 19.12.2000. Парламентские слушания проводились по инициативе Комитета Государственной Думы по экологии, и было принято решение «… разработать и внести изменения и дополнения в Федеральные законы «О радиационной без-

опасности населения» и «Об использовании атомной энергии»;
- протокол Межведомственной комиссии Совета Безопасности Российской Федерации по экологической безопасности от 24.03.2011 (п. 2.1); в протоколе записано: «Подготовить и представить в Правительство Российской Федерации предложения о гармонизации национальной нормативно-правовой базы в области радиационной безопасности и защиты на основе рекомендаций МКРЗ (Публикация 103), Международных основных норм безопасности МАГАТЭ…»;
- Заключение РНКРЗ от 25.06.2012 по [5] докладу О.А. Кочеткова «Обоснование необходимости внесения изменений в Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения»: «Считать необходимым возобновление работы РНКРЗ по внесению изменений и дополнений в Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ и создать рабочую группу РНКРЗ по разработке научных предложений о внесении изменений и дополнений в указанный федеральный закон;
- в 2012 году Минздраву России, Ростехнадзору, ФМБА России, Госкорпорации «Росатом», РАН и другим организациям было поручено мероприятие: «Разработка предложений о внесении изменений в Федеральный закон «О радиационной безопасности населения» в целях гармонизации с международными документами по радиационной безопасности, в том числе с Международными основными нормами безопасности, принятыми МАГАТЭ…».

В сложившейся ситуации решение о существенной корректировке Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ было принято на государственном уровне. В целях выполнения «Основ государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» утвержденных Указом Президента Российской Федерации от 13.10.2018 № 585, распоряжением Правительства Российской Федерации от 02.02.2019 № 139-р утвержден План мероприятий по их реализации. Пункты 39 и 40 этого плана предусматривают внесение изменений в Федеральный закон «О радиационной безопасности населения» и разработку предложений по гармонизации нормативных правовых актов Российской Федерации с учетом совершенствования международных требований и требований законодательства Российской Федерации в области радиационной безопасности.

Отраслевым планом-графиком от 18.04.2019 № 1-1/300-р выполнения Госкорпорацией «Росатом» и ее организациями указанного Плана предусмотрено проведение анализа нормативных правовых актов Российской Федерации с учетом их соответствия международным требованиям и требованиям законодательства Российской Федерации в области радиационной безопасности и подготовка консолидированных предложений Госкорпорации «Росатом» по гармонизации нормативных правовых актов Российской Федерации с учетом совершенствования законодательства Российской Федерации в области радиационной безопасности.

Для выполнения указанного раздела плана-графика была сформулирована задача: разработка предложений по гармонизации нормативных правовых актов Российской Федерации с учетом международных требований в области радиационной безопасности и внесению изменений в Федеральные законы.

Для реализации этой задачи, вытекающей из отраслевого плана-графика, на базе ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России был создан творческий научный коллектив из ведущих российских специалистов в области обеспечения радиационной безопасности в составе:
- от ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России: Н.К. Шандала - научный руководитель, О.А. Кочетков – зам. научного руководителя, В.Н. Клочков – отв. исполнитель, С.М. Шинкарев, В.Г. Барчуков, А.В. Симаков, С.М. Киселев и др.;
- от организаций Госкорпорации «Росатом»: А.П. Панфилов, Е.А. Иванов, В.А. Кутьков;
- от ИБРАЭ РАН: С.С. Уткин, С.В. Панченко;
- от «НТЦ ЯРБ»: А.В. Курындин;
- от МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦР: В.В. Кащеев, С.Ю. Чекин.

Анализ существующей правовой и нормативной базы по обеспечению радиационной безопасности

В рекомендациях МКРЗ (Публикация № 103, 2007 года) [6] и стандарте безопасности МАГАТЭ (Международные основные нормы безопасности № GSR Part 3 2014 года) [7] внесены существенные изменения в концепцию системы обеспечения радиационной безопасности. Вместо разделения на «практику» и «вмешательство» в настоящее время в системе обеспечения радиационной безопасности введены три ситуации облучения: планируемое, существующее и аварийное.

В новых документах МКРЗ и МАГАТЭ введены четыре категории облучения: профессиональное облучение, облучение населения, медицинское облучение и облучение биоты. Каждая из этих категорий характеризуется определенными требованиями по ограничению облучения. Новым элементом в международной системе радиационной защиты является установление референтных уровней в двух ситуациях облучения: в ситуации существующего облучения и в ситуации аварийного облучения.

Анализ существующей международной нормативной базы по обеспечению радиационной безопасности позволил определить основные положения, которые необходимо ввести в российскую правовую и нормативную базу, из которых наиболее важными являются следующие:

1) Система регулирования радиационной безопасности должна охватывать все без исключения области деятельности, связанные с применением источников ионизирующего излучения, в том числе с воздействием природных источников.

2) Необходимо существенно изменить концепцию федерального закона, устанавливающего требования обеспечения радиационной безопасности – нужно идти от радиационной опасности объекта к радиационной безопасности человека и окружающей природной среды.

3) Современная система радиационной защиты человека должна применяться ко всем источникам облучения и облучаемым лицам и охватывать три ситуации облучения: ситуацию планируемого облучения; ситуацию аварийного облучения; ситуацию существующего облучения.

4) Механизм установления регулирующих пределов облучения должен быть гармонизирован с новыми международными рекомендациями:
- пределы дозы в качестве критерия ограничения облучения для ситуации планируемого облучения должны быть установлены с учетом международных рекомендаций в Нормах радиационной безопасности и применимы для персонала и населения только в ситуациях планируемого облучения;
- референтные уровни, используемые для управления процессом оптимизации облучения персонала и населения в ситуациях аварийного и существующего облучения, устанавливаются регулирующим органом.

5) Необходимо включить в российскую правовую и нормативную базу современные требования по обеспечению готовности и реагированию в случае ядерной или радиационной аварийной ситуации, а также меры для смягчения последствий такой ситуации, если она возникнет. Необходимо внести в российскую нормативную базу дозовые критерии, на основании которых планируются меры аварийного реагирования и определяется их масштаб.

6) Потенциальная опасность радиационного объекта определяется его возможным радиационным воздействием на население и персонал при радиационной аварии. Потенциально более опасными являются радиационные объекты, в результате деятельности которых при аварии возможно облучение не только работников объекта, но и населения. Наименее опасными радиационными объектами являются те, где исключена возможность облучения лиц, не относящихся к персоналу.

Основные направления гармонизации российской правовой базы с положениями международных документов

Анализ действующего Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ показал, что для его гармонизации с международными документами большая часть статей нуждается в корректировке, дополнении или коренном пересмотре.

Среди наиболее принципиальных изменений федерального закона необходимо отметить следующие:

1. В самом начале федерального закона необходимо сформулировать область его действия (в действующей редакции закона такая статья отсутствует). Федеральный закон должен обеспечить регулирование радиационной безопасности во всех сферах обращения с источниками ионизирующего излучения – в атомной промышленности и энергетике, в медицине, в сельском хозяйстве, в сфере научных исследований (включая ускорители высоких энергий и новые ядерные технологии), в области экспорта и импорта, при перевозках внутри страны и трансграничной перевозке. Также данным законом должно регулироваться воздействие природных источников излучения в части техногенно измененного природного фона.

2. Федеральный закон должен установить основные положения обеспечения радиационной безопасности следующих категорий облучаемых лиц:

– персонал (работники), работающий в условиях техногенного облучения и техногенно измененного природного радиационного фона;
– население, подвергающееся воздействию техногенного облучения, природного облучения и техногенно измененного радиационного фона;
– пациентов при проведении диагностических процедур с использованием источников ионизирующего излучения.

Для обеспечения радиационной безопасности персонала, населения и пациентов требования закона должны охватывать ситуации планируемого, аварийного и существующего облучения.

3. Необходима актуализация основных понятий, используемых в Федеральном законе от 09.01.1996 № 3-ФЗ (статья 1), путем уточнения формулировок существующих понятий и внесения новых понятий в соответствии с терминологией, выработанной МКРЗ и МАГАТЭ [6, 8]. При этом следует учитывать сложившуюся русскоязычную терминологию.

Серьезной проблемой практического обеспечения регулирования радиационной безопасности в России является отсутствие единого общепризнанного глоссария (терминологического справочника), что в итоге привело к существенным различиям в терминах и их интерпретации в документах технического и санитарно-эпидемиологического нормирования. Поэтому задача создания глоссария по радиационной безопасности является весьма актуальной

4. Серьезные изменения должны претерпеть общие подходы к правовому регулированию в области радиационной безопасности: необходимо отразить в них связь этого закона с другими нормативно-правовыми документами, действующими в Российской Федерации:

1) Правовое регулирование в области обеспечения радиационной безопасности основывается на Конституции Российской Федерации и осуществляется в соответствии с федеральными законами, указами Президента Российской Федерации, постановлениями и распоряжениями Правительства Российской Федерации, нормативными правовыми актами органов регулирования радиационной безопасности, международными правовыми актами, ратифицированными в Российской Федерации.

2) Отношения, связанные с обеспечением радиационной безопасности, регулируются федеральным законом, устанавливающим требования по обеспечению радиационной безопасности, и законодательными актами в соответствующих областях:

– в области обеспечения радиационной безопасности в атомной промышленности и энергетике – законодательством в области использования атомной энергии;
– в области обеспечения радиационной безопасности на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению, – законодательством в области социальной защиты граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, вследствие аварии 1957 года на производственном объединении «Маяк» и др.;
– в области обеспечения радиационной безопасности при обращении с источниками ионизирующего излучения в целях обороны – нормативно-правовыми актами в сфере обороны;
– в области обеспечения радиационной безопасности при обращении с радиоактивными отходами – нормативно-правовыми актами в сфере обращения с радиоактивными отходами;
– в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, обращения с источниками ионизирующего излучения, в области обеспечения радиационной безопасности продовольственного сырья и пищевой продукции – законодательством в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения;
– в области обеспечения радиационной безопасности при предупреждении и ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера –законодательством в области защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера.

5. Если международным договором или международной конвенцией, ратифицированными в Российской Федерации, установлены иные правила, чем те, которые содержатся в федеральных законах, то применяются правила международного договора (конвенции).

6. Следует серьезно расширить и конкретизировать полномочия Российской Федерации (статья 5) в области обеспечения радиационной безопасности путем формирования пакета статей, устанавливающих полномочия Президента Российской Федерации, Федерального Собрания Российской Федерации, Правительства Российской Федерации, федеральных органов исполнительной власти, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации.

7. Следует установить полномочия, функции и ответственность в области обеспечения радиационной безопасности организаций, осуществляющих деятельность с источниками ионизирующего излучения, органов регулирования и надзора, полномочия общественных объединений и других заинтересованных сторон.

8. Очень важно изложить в федеральном законе статус, полномочия и функции Российской научной комиссии по радиационной защите (РНКРЗ) как ведущего научного органа в области обеспечения радиационной безопасности человека и окружающей среды

9. Необходимо также уточнить, дополнить и конкретизировать формулировки целого ряда других статей действующего Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ, а также добавить ряд новых статей. Например, в статье 27 следует исключить положение о том, что «граждане обязаны … проводить или принимать участие в реализации мероприятий по обеспечению радиационной безопасности». Совершенно ясно, что граждане не обязаны проводить или принимать участие в реализации мероприятий по обеспечению радиационной безопасности – это должны выполнять подготовленные специалисты, не имеющие медицинских противопоказаний, прошедшие обучение, обеспеченные средствами защиты, дозиметрического контроля и другим снаряжением.

Практическая реализация гармонизации российской правовой базы с положениями международных документов

Рабочей группой проведен постатейный анализ действующего Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ, содержащего 31 статью (с учетом статьи, имеющей номер 10.1). Анализ показал, что для его гармонизации с международными документами необходимо внести изменения в 22 статьи (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 10.1, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 27, 29) и дополнить закон 12 новыми статьями. Не требуют изменений 9 статей (8, 11, 13, 16, 22, 23, 24, 28, 30).

С учетом столь большого объема изменений в соответствии с действующими Методическими рекомендациями по юридико-техническому оформлению законопроектов [9] представляется целесообразным принятие нового законодательного акта с одновременной отменой действующего законодательного акта. Также целесообразно изменить название Федерального закона.

При определении названия нового законодательного акта целесообразно учесть следующие факты. В 2020 году в России вступил в силу новый Федеральный закон от 30.12.2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации». В соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации от 28.08.2019 № 1906-р в России ведется разработка проекта Федерального закона «О химической безопасности в Российской Федерации». С учетом этого, представляется логичным создание триады федеральных законов по безопасности, включая Федеральный закон Российской Федерации «О радиационной безопасности в Российской Федерации».

Новый закон «О радиационной безопасности в Российской Федерации» должен отражать системный характер обеспечения радиационной безопасности. Основная парадигма нового закона должна состоять в том, что он должен коррелировать с Федеральным законом от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», т.е. его содержание должно отражать санитарно-эпидемиологическую значимость радиационной безопасности населения и таким образом идти в развитие Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ. И в то же время новый закон должен быть в согласии с федеральными законами в области атомного права: Федеральным законом от 21.11.1995 № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии» и Федеральным законом от 01.12.2007 № 317-ФЗ «О Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом», от 08.03.2011 № 35-ФЗ «Устав о дисциплине работников организаций, эксплуатирующих особо радиационно опасные и ядерно опасные производства и объекты в области использования атомной энергии».

В Федеральном законе «О радиационной безопасности в Российской Федерации» следует установить основные нормативно-правовые положения. Количественные критерии регулирования радиационной безопасности следует установить в Нормах радиационной безопасности (НРБ), а общие принципы и правила проведения мероприятий по обеспечению радиационной безопасности – в «Основных правилах обеспечения радиационной безопасности» (ОПОРБ). НРБ и ОПОРБ должны вводиться в действие постановлением Правительства Российской Федерации.

Пакет указанных правовых и нормативных актов должен обеспечить регулирование облучения персонала и населения в ситуации планируемого облучения путем установления пределов дозы, а в ситуации аварийного и существующего облучения – путем введения регулирующим органом референтных уровней. Для перехода от ситуации аварийного облучения к ситуации существующего облучения должны быть определены критерии в отношении облучения населения и профессионального облучения.

Перечень видов облучения, относящихся к категории «исключение», и критерии «освобождения» материалов, предметов, технологий, видов деятельности и других источников ионизирующего излучения от радиационного контроля должны быть установлены в ОПОРБ.

Основными элементами системы обеспечения радиационной безопасности должны быть:

- нормирование в области обеспечения радиационной безопасности населения, персонала, пациентов и окружающей среды;
- классификация источников ионизирующего излучения и радиационных объектов по степени радиационной опасности;
- установление обязательных требований в области обеспечения радиационной безопасности источников ионизирующего излучения;
- лицензирование деятельности и экспертиза безопасности в области использования источников ионизирующего излучения;
- производственный контроль за обеспечением радиационной безопасности;
- радиационный контроль и радиационно-гигиенический мониторинг, включая учет доз облучения населения и профессионального облучения;
- оценка воздействия на окружающую среду и государственная экологическая экспертиза;
- государственный надзор в области обеспечения радиационной безопасности, государственный санитарный надзор за соблюдением субъектами законодательства в области санитарно-эпидемиологического благополучия в части обеспечения радиационной безопасности населения, персонала, пациентов и окружающей среды;
- информирование населения о радиационной обстановке и мерах по обеспечению радиационной безопасности.

Заключение

1. В результате выполненной работы показано, что действующие российские нормативные правовые акты по радиационной безопасности персонала и населения основаны на применении философии, концепций и требований, сформулированных в Публикации 60 МКРЗ (1991 г.) и Основных стандартах безопасности МАГАТЭ

(1996 г.). В то же время современная международная система радиационной защиты персонала, населения и охраны окружающей среды претерпела эволюцию, и её нынешняя философия изложена в Публикации 103 МКРЗ (2007 г.) и Основных нормах безопасности МАГАТЭ (2014 г.). Таким образом, действующие российские нормативные правовые акты, регулирующие радиационную безопасность персонала, населения и охрану окружающей среды, не соответствуют современной международной системе радиационной защиты и нуждаются в гармонизации с международными рекомендациями.

2. Выявлена существенная недостаточность и частичная некорректность понятийной базы Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» для адекватного отражения современной системы радиационной защиты, представленной в основных документах МКРЗ и МАГАТЭ. Большое число терминов, используемых в существующей редакции Закона, требует коррекции, в том числе с опорой на Глоссарий МАГАТЭ по вопросам безопасности.

3. Обоснована необходимость разработки нового Федерального закона «О радиационной безопасности в Российской Федерации».

4. Введение в действие Федерального закона Российской Федерации «О радиационной безопасности в Российской Федерации» в сочетании с основными подзаконными нормативными актами, утверждаемыми Правительством Российской Федерации – «Нормами радиационной безопасности» (НРБ) и «Основными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОПОРБ), позволит создать в России современную нормативно-правовую основу обеспечения радиационной безопасности персонала и населения.

Авторы выражают большую благодарность участникам творческого научного коллектива:
д.т.н. С.М. Шинкареву, д.м.н., профессору В.Г. Барчукову, д.т.н. С.С. Уткину, к.м.н. А.В. Симакову, к.б.н. С.М. Киселеву, к.т.н. Е.А. Иванову, к.б.н. В.В. Кащееву, к.ф.-м.н. В.А. Кутькову, к.т.н. А.В. Курындину, к.т.н. А.П. Панфилову, Е.В. Клочковой, Л.И. Кузнецовой, С.Ю. Чекину, С.В. Панченко.

Harmonization of the Russian Federation Legislation with Current International Recommendations

O.A. Kochetkov, V.N. Klochkov, A.S. Samoylov, N.K. Shandala

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

Contact person:Vladimir Nikolaevich Klochkov, e-mail: vnklochkov22@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Harmonization of the Russian Federation legislation with current international recommendations

Results: The concept of the radiation safety system has been significantly modified by recommendations of ICRP (2007) and IAEA (2014). An analysis of existing international regulatory framework for radiation safety allowed to identify the main provisions to be implemented in the Russian legal and regulatory framework. It's showed that the current Federal Law of 09.01.1996 No. 3-FZ «On Radiation Safety of Population» must be ultimately revised to be harmonized with international documents. General approaches to legal regulation of radiation safety should be essentially modified to create a strong relationship between this law and other regulatory and legal documents in force in the Russian Federation.

Conclusion: An article-by-article analysis of the current Federal Law of 09.01.1996 No. 3-FZ «On Radiation Safety of Population « showed the need to modify 22 existing articles and add 12 new articles in order to harmonize it with international documents. Given such a large volume of modification it is advisable to pass a new law with simultaneous abolition of the current federal law. A new name has been proposed: Federal Law of the Russian Federation «On Radiation Safety in the Russian Federation».

The enactment of the Federal Law of the Russian Federation «On Radiation Safety in the Russian Federation» with the main by-laws approved by the Russian Federation Government – «Radiation Safety Standards» and «Basic Rules for Ensuring Radiation Safety» – will allow to establish an actual regulatory framework for ensuring radiation safety of personnel and population in Russia.

Keywords: *radiation safety, regulatory act, law enforcement practice, personnel, population*

For citation: Kochetkov OA, Klochkov VN, Samoylov AS, Shandala NK. Harmonization of the Russian Federation Legislation with Current International Recommendations. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):111–115.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-111-115

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. М.В. Ведерникова, И.И. Линге, С.В. Панченко, С.В. Стрижова, О.А. Супатаева, С.С. Уткин. Актуальные вопросы внесения изменений в федеральный закон от 9 января 1996 г. № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения». Препринт /Ин-т проблем безопасности развития атомной энергетики РАН, № IBRAE-2020-03). — М.: ИБРАЭ РАН, 2020. — 22 с. — ISBN 978-5-6041296-5-4.
2. Рекомендации МКРЗ 1990. Публикация 60, ч. 2. Пер. с англ. М.: Энергоатомиздат, 1994. – 208 с.
3. Safety Series No. 120. Radiation Protection and the Safety of Radiation Sources.Vienna IAEA, 1996.STI/PUB/1000.ISBN 92-0-105295-2.
4. Серия изданий по безопасности, № 115. Международные основные нормы безопасности для защиты от ионизирующих излучений и безопасного обращения с источниками излучения. МАГАТЭ, Вена, 1997. STI/PUB/996. ISBN 92-0-401497-0.
5. Заключение Российской научной комиссии по радиологической защите по докладу О.А. Кочеткова «Обоснование необходимости внесения изменений в Федеральный закон от 9 января 1996 г. № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения». Радиация и риск, 2012, том 21, № 3, с. 55-56.
6. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер с англ. /Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. М.: Изд. ОООПКФ «Алана», 2009. ISBN 978-5-9900350-6-5.
7. Серия норм безопасности МАГАТЭ, № GSR Part 3. Радиационная защита и безопасность источников излучения: Международные основные нормы безопасности. МАГАТЭ, Вена, 2015. STI/PUB/1578. ISBN 978–92–0–409915–7 .
8. IAEA Safety Glossary. Terminology Used in Nuclear Safety and Radiation Protection. 2018 Edition. Vienna: IAEA, 2019. STI/PUB/1830. ISBN 978–92–0–104718–2.
9. Методические рекомендации по юридико-техническому оформлению законопроектов (редакция 2021 года).

REFERENCES

1. Vedernikova MV, Linge II, Panchenko SV, Strizhova SV, Supataeva OA, Utkin SS. On the issue of amendments to the Federal Law of January 9, 1996 No. 3-FZ "On radiation safety of population". Preprint / Nuclear Safety Institute RAS, No. IBRAE-2020-03). — Moscow: Nuclear Safety Institute RAS, 2020. — 22 p. — ISBN 978-5-6041296-5-4.
2. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21 (1-3).
3. Safety Series No. 120. Radiation Protection and the Safety of Radiation Sources.Vienna IAEA, 1996.STI/PUB/1000.ISBN 92-0-105295-2.
4. Safety Series No. 115. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. IAEA, 1996. STI/PUB/996. ISBN 92-0-104295-7.
5. RSCRP conclusion on O.A. Kochetkov's report "The rationale for amending the Federal Law of January 9, 1996 N 3-FZ "On Radiation Safety of Population". Radiaciya i risk, 2012, vol. 21, No. 3, p. 55-56.
6. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).
7. AEA Safety Standards Series No. GSR Part 3. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. — Vienna: International Atomic Energy Agency, 2014. STI/PUB/1578. ISBN 978–92–0–135310–8.
8. IAEA Safety Glossary. Terminology Used in Nuclear Safety and Radiation Protection. 2018 Edition. Vienna: IAEA, 2019. STI/PUB/1830. ISBN 978–92–0–104718–2.
9. Methodological recommendations on legal and technical formalization of proposed laws (ed. of 2021).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 01.11.2021. Принята к публикации: 02.11.2021.

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: 01.11.20211. Accepted for publication: 02.11.2021.

И.Л. Ефимова

БОРИС ПАВЛОВИЧ БЕЛОУСОВ, ТАЛАНТЛИВЫЙ УЧЁНЫЙ-ХИМИК. СТРАНИЦЫ БИОГРАФИИ.

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

Контактное лицо: Ирина Леонидовна Ефимова, e-mail: irina19031@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Статья содержит материал о научной деятельности известного учёного-химика Б.П.Белоусова, заведующего кабинетом токсикологической химии Института биофизики МЗ СССР, создателя эффективного противолучевого препарата, автора изобретения колебательной реакции Белоусова-Жаботинского.

Ключевые слова: *музей, химия, биофизика, противолучевые препараты, хитозан, автоволновые процессы, военная медицина*

Для цитирования: Ефимова И.Л. Борис Павлович Белоусов, талантливый учёный-химик. Страницы биографии //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021.Т.66. №6. С. 116–118

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-116-118

Борис Павлович Белоусов – один из крупнейших учёных – химиков XX столетия. Гениальный теоретик и экспериментатор, он совершил два фундаментальных открытия, вошедшие в «золотой фонд» науки. Четырнадцать лет (с 1952 по 1966 годы) Борис Павлович проработал в Институте биофизики, оставив после себя учеников – последователей его научных изысканий. Мы раскроем некоторые страницы биографии учёного-химика.

19 февраля 1893 года в семье банковского служащего Павла Николаевича и Натальи Дмитриевны Белоусовых родился третий сын Борис. Через год появился Сергей, затем ещё два брата. Старший из братьев, Александр, активно занимался революционной деятельностью и сумел вовлечь в революционную борьбу младших братьев. Вдохновлённый идеей мировой справедливости, уже в 12-летнем возрасте Борис вступил в партию большевиков. Дочь А.П.Белоусова Мобиль Александровна вспоминала: «Четырнадцатилетний Владимир, и двенадцатилетний Борис действительно работали в мастерской, тайно устроенной на чердаке родительского дома, изготавливали бомбы для Красной Пресни. Был ещё Сергей, ему было шестнадцать. В начале 1906 года мастерскую нашли, ребят арестовали. Такая подробность: когда их размещали в камере, у одного нашли под накидкой плюшевого мишку. Невзирая на годы, наказали детей по всей строгости. Сергея сослали, из Сибири он уже не вернулся. Владимира и Бориса исключили с волчьим билетом из коммерческого училища, приговорили к высылке из Москвы. Здоровье у обоих было неважное. Мать решила отправить их не в деревню, а в Швейцарию. Сама поехать с сыновьями не могла – у неё были на руках двое ещё меньших. Списалась с пансионом в Цюрихе, ребята отправились самостоятельно» [1].

Справки, Личные карточки учёта, характеристики из архива Музея ФМБЦ им. А.И.Бурназяна позволили восстановить некоторые новые факты из биографии учёного. Согласно сведениям из Личной карточки Б.П.Белоусова, в 1914 году он окончил естественный факультет Цюрихского университета по специальности химик-аналитик, но диплом не получил. За него нужно было заплатить немалые деньги, которых в семье Белоусовых не было. Когда началась I Мировая война, Борис вернулся в Россию, чтобы добровольно записаться в армию. Но его не взяли. Не хватило веса. С 1916 по 1919 годы Б.П.Белоусов работал в металловедческой лаборатории завода Гужона (в советское время – завод «Серп и молот»). Под руководством известного учёного-химика, генерал-лейтенанта русской армии В.Н.Ипатьева Борис Павлович стал настоящим военным химиком. С 1919 по 1921 годы преподавал в Народном университете в Кисловодске, с 1921 по 1924 годы – на рабфаке в городе Москве. Видимо тогда была сделана фотография, где Борис Павлович со слушателями биологического факультета рабфака. Под фотографией – надпись: «На добрую память от благодарных слушателей VI выпускного семинара Биологической группы. 6 июня, 1923 года».

В последующие годы Б.П.Белоусов преподавал химию в Высшей Военно-химической школе РККА (1922 – 1931), Военно-химической Академии РККА (1931 – 1935), Военно-санитарном химическом институте (1935 – 1948). «Прекрасный лектор в воинском звании», – говорили студенты о Белоусове. В эти годы он проводил серьёзные изыскания в области военной химии. Его работы по совершенствованию противогазов и созданию газовых анализаторов хранились в спецархивах и не были известны широкой общественности. В архиве семьи Белоусовых сохранился Отзыв академика А.Н.Теренина, где он пишет о большом вкладе Белоусова в создание плёночных индикаторных светофильтров, специфических и универсальных индикаторов на вредные газообразные соединения, «на их базе был разработан ряд оптических приборов, позволяющих автоматически производить качественный анализ воздуха на вредные газы. Эти приборы были приняты на вооружение и оснащение соответствующих станций».

Б.П.Белоусов явился одним из создателей известной всем «зелёнки». Журналист В.Р.Полищук в рассказе «На общих основаниях» приводит документ из архива одного их известных учёных: «Руководство Наркомздрава выражает благодарность тов. Белоусову за успешную разработку и внедрение в массовое производство фармакопейно чистого препарата «Бриллиант зёленый» (тетраэтил-р, p^1-диаминотрифенилкарбинол). Благодаря оригинальной разработке тов. Белоусова отпала необходимость в импорте препарата, а обеспеченность бойцов Красной Армии и гражданского населения антисептическими средствами достигла необходимой нормы. Март, 1938 год» [1].

В 1938 году Борис Павлович ушёл в отставку в звании генерал-майора. С 1947 года начал активно работать над проблемами в области радиационной химии и радиохимии; заведовал лабораторией Института патологии и терапии интоксикации АМН СССР, с 1952 года – Кабинетом токсикологической химии в Институте биофизики МЗ СССР. По письменному указанию И.В.Сталина получал оклад доктора наук. Б.П.Белоусов занимался вопросами профилактики и лечения лучевой болезни. Он считал, что лучевую болезнь можно вылечить также, как в своё время предполагали лечить отравления боевыми газами путём подавления обмена веществ. На основании анализа и обобщения накопленных в процессе исследований материалов им был высказан ряд соображений,

позволяющих уяснить природу первичных механизмов, возникающих в процессе облучения организма. В музее хранится рукопись статьи Б.П.Белоусова «К проблеме изыскания средств лечения и профилактики лучевой болезни» (1956 год). Его перу принадлежит монография о радиозащитном действии препарата амигдалина, в которой подведены итоги одного из разделов его разносторонней деятельности.

В 1963 году директор Института биофизики П.Д.Горизонтов, ходатайствуя о награждении Б.П.Белоусова орденом Трудового Красного Знамени, дал высокую оценку научной деятельности учёного: «Только за последние 10 лет в руководимой им лаборатории выполнено более 20 научных трудов. Результаты ряда этих работ имеют весьма важное значение для обороны и народного хозяйства нашей страны» (*Ходатайство в ЦК КПСС директора Института биофизики П.Д.Горизонтова о награждении Б.П.Белоусова орденом Трудового Красного Знамени. Фонд музея ФМБЦ им. А.И.Бурназяна.*).

В 1960-е годы П.Д.Горизонтов и Б.П.Белоусов работали над созданием препарата на основе вещества, входящего в состав организма какого-либо вида животных, очень устойчивого к воздействию ионизирующего излучения. Выбор пал на хитин ракообразных. Так была создана растворимая форма полисахарида-гликана хитозана, получившая название РС-10 (радиозащитное средство №10). РС-10 обладало способностью оказывать лечебное воздействие в случае радиационного поражения при однократном раннем постлучевом введении и действовал на крупных животных (собак и обезьян) более эффективно, чем на грызунов. В апробации хитозана участвовали многие сотрудники Института биофизики. В музее хранится Авторское свидетельство № 41998, выданное П.Д.Горизонтову, А.П.Сафронову, Б.П.Белоусову, В.Д.Разорёновой, Г.И.Шапошникову на изобретение эффективного противолучевого средства. В группу исследователей эффективности хитозана входили также В.Д.Рогозкин, И.Е.Андрианова, М.Ф.Сбитнева, Н.К.Елисеева.

«В 1962 году в условиях строжайшей секретности вблизи железнодорожной станции «Планерная» начали строительство опытного предприятия для производства радиопротекторов, в том числе и препарата РС-10. В 1965 году сотрудники лаборатории №15 переехали из Института биофизики в новые корпуса на «Планерной». При клинических исследованиях выяснилось, что РС-10 достаточно токсичен и обладает рядом побочных свойств. Кроме того, при создании лекарственных форм препаратов, специалисты столкнулись со значительными технологическими трудностями» [2].

Однако, появление хитозана открыло новое направление исследований – использование высокомолекулярных соединений различного происхождения для экстренной терапии острых лучевых поражений. В дальнейшем высокая эффективность была установлена и для ряда вакцин, полисахарида продигиозана, дезоксината, которые с 1985 по 1995 года были разрешены к медицинскому применению в качестве средств лечения острой лучевой болезни. И всё же, именно хитозан явился первым и до сих пор непревзойдённым по своей эффективности средством, послужившим мощным толчком для развития исследований в этом направлении в нашей стране [3].

В конце 90-х годов был разработан новый способ получения хитозана низкомолекулярного с помощью ферментативного гидролиза. В совместных работах сотрудников Института биофизики, Центра «Биоинженерия»РАН подтверждена его противолучевая эффективность, сходная с предшественником (РС-10, РС-11), получены новые данные о закономерностях его действия.

Научные исследования в области применения хитина и хитозана сейчас активно проводятся учёными всего мира. В марте 2019 года прошли уже XVI Шорыгинские чтения, организованные Российским хитиновым Обществом и ФИЦ Биотехнологии РАН. Описаны новые технологии получения хитозана из хитина различных источников. Целый ряд препаратов на основе хитозана зарегистрирован в России и выпускается в качестве БАДов – пищевых добавок (ХитАН, Фитохитодез, ПолиХит, АпиХит и др) и в качестве экологически чистых биопестицидов (Нарцисс, АгроХит).

Работая в Институте биофизики, Б.П.Белоусов сделал открытие, явившееся, по словам Лауреата Нобелевской премии И.Р.Пригожина, научным подвигом XX века. Вопрос подавления метаболизма вывел Б.П.Белоусова на так называемый цикл Кребса. Моделируя его, Борис Павлович пришёл к открытию его знаменитой колебательной реакции, где наблюдались колебания цвета реагирующей смеси. Вскоре в лабораторию Белоусова посмотреть на «жидкие часы» потянулись сотрудники института. «Один за другим входят любознательные люди – и им показывают мерцающую колбочку. Белоусов, и до того, вопреки всем инструкциям, дверь запирать не любивший, теперь уж держит ее и вовсе нараспашку. Обнаруживается у него вдруг неизвестная большинству сослуживцев улыбчивость, шутки его становятся лёгкими, довоенными. Она живая, объясняет он какому-нибудь безусому мэнээсу, она, реакция то есть, может быть молодой и старой, порывистой и медлительной. И продукт метаболизма выделяет – вот этот самый осадок, пентабромацетон. Если выдохлась – можно её подкормить, подлить растворов, снова заиграет. Показывается и совсем новый фокус. Запустив на полный ход сине-красное чередование, Белоусов осторожно подливает поверх раствора чистую воду. Она понемногу разбавляет слои, лежащие ниже, время пульсации в каждом становится свое – и окраски начинают не просто чередоваться, а пробегать снизу вверх волнами, полосами. «Колба-зебра»,— шепчет счастливчик новое, тут же придуманное слово. А потом кто-то глазастый усматривает на фоне главных, медленных волн другие, не столь яркие, сменяющиеся куда чаще. Кино бы отснять – целый боевик получится» [1].

Борис Павлович написал статью об открытии и отослал в солидный научный журнал, но ему пришёл ответ: «Напечатать не представляется возможным. Такого быть не может». Белоусов не выдержал и прекратил всякое общение с академическими журналами. Но полученные им данные опубликовали в Сборнике рефератов ИБФ за 1958 год». Сборник рефератов по радиационной медицине хранится в Музее ФМБЦ им. А.И.Бурназяна. В сборнике опубликовано ещё 6 статей Бориса Павловича, одна из которых написана совместно с А.П.Сафроновым. С ведущими научными сотрудниками Института биофизики Алексеем Петровичем Сафроновым и Иваном Александровичем Пигалёвым Белоусова связывала крепкая и плодотворная дружба.

Казалось бы, открытие забыто. Но о нём узнал профессор С.Э.Шноль и предложил продолжить изыскания своему ученику физику и математику А.М.Жаботинскому. В 1964-м вышла статья А.М.Жаботинского, в которой подводились итоги выполненных исследований. Борис Павлович признавался создателем колебательной реакции, и свидетельством этому стала единственная и приоритетная статья, опубликованная в Сборнике рефератов в 1958 году. Реакция Белоусова-Жаботинского стала всемирно известной.

В 1966-м Б.П.Белоусов ушёл на пенсию, в 1970-м – его не стало. В 1980-м Б.П.Белоусову, профессору А.М.Жаботинскому и ещё нескольким сотрудникам присудили

Ленинскую премию «За обнаружение нового класса автоволновых процессов и исследование их в нарушении устойчивости возбудимых распределённых систем». Это открытие получило название «Реакции Белоусова-Жаботинского».

Не исключено, что химические колебательные процессы лежат в основе механизма биологических часов, поскольку между химическими автоколебательными процессами и ритмическими процессами жизнедеятельности существует ясная связь. Знание природы автоволн способствует их использованию в принципиально-новых пространственно-временных технических устройствах, медицинских приборах, помогают понять некоторые стороны жизнедеятельности живых организмов. Можно сказать, что масштабные открытия Б.П.Белоусова положили начало развитию многих научных направлений в химии, биологии, медицине, физике, биохимии, нашли практическое применение в различных сферах народного хозяйства.

Имя Б.П.Белоусова редко упоминается в научном мире. Данная статья – это ещё одна возможность вспомнить об этом известном учёном, трудившемся не ради славы и наград, а ради торжества научной мысли.

Boris Belousov, Talented Scientific Chemist Dedication Page of Biography

I.L. Efimova

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

Contact person: Irina Leonidovna Efimova, e-mail: irina19031@yandex.ru

ABSTRACT

The article contains material on scientific activity of the famous scientific chemist B. Belousov, the head of the laboratory of the Institute of Biophysics of the Ministry of health of the USSR, the creator of an effective anti-radiation drug, the author of the invention of the vibrational reaction Belousov-Jabotinsky.

Keywords: *radiation safety, regulatory act, law enforcement practice, personnel, population*

For citation: Efimova IL. Boris Belousov, Talented Scientific Chemist Dedication Page of Biography. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):116–118.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-116-118

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Полищук В.В. На общих основаниях // Пути в незнаемое. 1985. № 18. 464 с. С. 196, 204, 241.
2. К 25-летию со дня основания / Научно-производственный центр «Фармзащита». М., 2017. с. 13-15.
3. Андрианова И.Е., Андрущенко В.Н., Вернигорова Л.А., Раевская Е.А., Давыдова С.А., Чертков К.С. Экспериментальная разработка и внедрение в практику комплекса противолучевых средств и способа лечения массовых радиационных поражений // Медицина экстремальных ситуаций. 1999. № 2. С. 52.

REFERENCES

1. Polishchuk V.V. On a General Basis. Puti v neznayemoye. 1985;18:464. Pp. 196, 204, 241 (In Russian).
2. To the 25th Anniversary of the Foundation. Nauchno-Proizvodstvennyy Tsentr Farmzashchita = Research and Production Center Pharmzashchita. Moscow Publ., 2017. P. 13-15 (In Russian).
3. Andrianova I.YE., Andrushchenko V.N., Vernigorova L.A., Rayevskaya YE.A., Davydova S.A., CHertkov K.S. Experimental Development and Implementation into Practice of a Complex of Anti-Radiation Agents and a Method for Treating Massive Radiation Injuries. Meditsina ekstremal'nykh situatsiy = Extreme Medicine. 1999;2:52. (In Russian).

Автор выражает благодарность за помощь в написании статьи Почётному президенту ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна, академику РАН, профессору, доктору медицинских наук Л.А.Ильину, ведущему научному сотруднику ФМБЦ им. А.И.Бурназяна, доктору медицинских наук И.Е.Андриановой.

The author expresses gratitude for the help in writing the article to the Honorary President of the State Research Center of the Federal Medical and Biological Center named after V.I. A.I.Burnazyan, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences L.A. Ilyin, Leading Researcher of the Federal Medical and Biological Center. A.I.Burnazyan, doctor of medical sciences I.E. Andrianova.

А.П. Ермилов

ФЕНОМЕН ТОПЛИВНЫХ ЧАСТИЦ В ПОСЛЕДСТВИЯХ АВАРИИ НА ЧАЭС (ОБЗОР)[1]

ООО «НТЦ Амплитуда»

Контактное лицо: Алексей Павлович Ермилов, e-mail: info@amplituda.ru

Предметом исследования явились последствия взрыва активной зоны энергетического уран-графитового реактора РБМК на ЧАЭС - события уникального и, надеемся, неповторимого.

В результате ядерного взрыва, разрушившего четвёртый блок ЧАЭС, сразу после взрыва в воздухе над территорией станции возникло облако, содержавшее аэродисперсную систему, включавшую аэрозоли, образовавшиеся при взрыве. Взрыв произошел перед предполагавшейся перезагрузкой активной зоны реактора. Таким образом в облаке выброса оказались радиоактивные продукты деления и активации урана, накопившиеся в топливе активной зоны реактора за время кампании. Восточный ветер в ночь 26.04.1986г понёс облако взрыва на запад, оставляя на поверхности земли радиоактивный след от аэрозольных выпадений.

Непосредственной причиной аварии было использование в ту ночь системы аварийной защиты для остановки реактора. Реактор взорвался при вводе стержней аварийной защиты в активную зону[2]. Конструкция стержней аварийной защиты была такова[2], что именно их введение в активную зону в сложившихся условиях инициировало развитие неконтролируемой цепной реакции деления в активной зоне реактора. Взрыв закончился с прекращением термализации нейтронов из-за разрушения графитовой кладки.

В отличие от взрыва ядерного заряда, происходящего на мгновенных нейтронах деления со средней энергией $\sim 2 \cdot 10^6$ эВ, неконтролируемая цепная реакция деления в активной зоне реактора развивалась на термализованных мгновенных нейтронах с энергией $\sim 2{,}5 \cdot 10^{-2}$ эВ, т.е. со скоростью передачи цепи как минимум в $\sim 10^4$ раз медленнее. «Конкуренция» между развитием ядерного взрыва с одной стороны и разрушением графитовой кладки взрывом– с другой, привела к ядерному взрыву в активной зоне реактора с тротиловым эквивалентом по разным оценкам порядка ~10÷30 т ТНТ.

В течение 36 часов 106 человек с показаниями на острую лучевую болезнь, оказавшиеся в момент взрыва на территории и в помещениях ЧАЭС, были госпитализированы в Клиническую больницу №6 3-го ГУ Минздрава СССР в г. Москва. Из них 26 больных умерли в течение трех месяцев после аварии. Для всех пациентов в клинике по гематологическим показателям были оценены значения дозы внешнего облучения. Что касается внутреннего облучения, то из-за отсутствия необходимых сведений о природе произошедшего дозовый его вклад в судьбу пострадавших пришлось оценивать по клиническим показателям. Итоги клинических наблюдений за время пребывания пострадавших в больнице подведены в монографии, изданной в 2011 году: А.К. Гуськова, И.А. Галстян, И.А. Гусев «Авария Чернобыльской атомной станции (1986-2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача». Цитата: «Дозиметрические исследования содержания в организме цезия и йода проводились как непосредственно в палатах, так и при расширении режима в лаборатории на счетчиках излучения тела человека… Эти квалифицированные измерения подтвердили крайнюю редкость существенной инкорпорации радионуклидов и преобладающую значимость внешнего излучения в развитии изменений в состоянии здоровья пострадавших».

Приведенный вывод о незначимости внутреннего облучения не представляется бесспорным. Из-за разрушений, вызванных взрывом, сразу после взрыва возник «сквозняк», протянувший аэродисперсную смесь диспергированного ядерного топлива из разрушенного реактора через рабочие помещения, в которых находилась ночная смена работников ЧАЭС, к вентиляционной трубе высотой 110м. Свидетельством этого были немалые усилия, затраченные на дезактивацию системы вентиляции рабочих помещений ЧАЭС при запуске третьего энергоблока почти через год после взрыва четвертого энергоблока. Из общих соображений представляется очевидным, что аэродисперсная смесь содержала и фракцию грубодисперсных нерастворимых аэрозолей диспергированного взрывом ядерного топлива. При ингаляции преимущественному депонированию грубодисперсных аэрозолей подвергаются верхние дыхательные пути. Основным механизмом их естественной очистки является мукоцилеарный транспорт депонированных аэрозолей в ЖКТ в течение от нескольких десятков минут до суток после поступления с дальнейшей задержкой на ~2 суток в ЖКТ и фекальной экскрецией (транзиторное выведение). Очевидно, что «квалифицированные измерения на СИЧ», проведенные через несколько суток, запоздали, и этот существенный фактор внутреннего облучения остался недоучтенным. То же самое можно сказать и о результатах посмертных измерений активности в тканях и органах погибших.

На основе анализа результатов собственных исследований аварийных выпадений и результатов клинических наблюдений, проведенных в Клинической больнице №6, установлено наличие существенного дозового вклада от транзита топливных частиц, и сделана его оценка для тех, кто оказался в момент аварии в помещениях ЧАЭС и позже погиб. Показано, что причиной смерти части из них была кишечная форма острой лучевой болезни, обусловленная сочетанным воздействием внешнего фотонного излучения и бета-излучения ингалированных радионуклидов на систему воспроизводства однослойного цилиндрического эпителия тонкого кишечника при транзите ингалированных топливных частиц через ЖКТ.

Получено объяснение причины «чернобыльского кашля» - детерминированного эффекта, распространявшегося летом 1986 г. и летом 1987 г. среди людей, оказавшихся на территориях, подвергшихся интенсивным аварийным радиоактивным выпадениям ЧАЭС.

Таким образом, удалось дополнить существенными деталями общую картину одного из самых значимых радиационных инцидентов атомного века.

Ключевые слова: *Чернобыльская АЭС, авария, ядерное топливо, топливные частицы, «горячие» частицы, «летучая» фракция, острая лучевая болезнь*

Для цитирования: Ермилов А.П. Феномен топливных частиц в последствиях аварии на ЧАЭС //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021.Т.66. №6. С. 119–120. https://medradiol.fmbafmbc.ru/journal_medradiol/abstracts/2021/6/ap_ermilov.pdf

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-119-120

[1]Полная версия статьи А.П. Ермилова, опубликована в общем доступе на сайте журнала https://medradiol.fmbafmbc.ru/journal_medradiol/abstracts/2021/6/ap_ermilov.pdf

[2]А.С.Дятлов. Чернобыль.Как это было, Научтехлитиздат, Москва, 2003, ISBN5-93728-006-7.

A.P. Ermilov

THE PHENOMENON OF FUEL PARTICLES IN CONSEQUENCES OF THE CHNPP ACCIDENT (OVERVIEW)[1]

LLC "STC Amplitude"

Contact person: Alexey Pavlovich Ermilov, e-mail: info@amplituda.ru

The subject of the study was the consequences of the explosion of the core of the RBMK power uranium-graphite reactor at the Chernobyl NPP - a unique event and, we hope, unrepeatable.

As a result of a nuclear explosion that destroyed the fourth unit of the Chernobyl nuclear power plant, immediately after the explosion, a cloud appeared in the air above the station's territory, containing an aerodispersed system that included aerosols formed during the explosion. The explosion occurred before the proposed reloading of the reactor core. Thus, the emission cloud contained radioactive fission and uranium activation products that had accumulated in the fuel of the reactor core during the campaign. The east wind on the night of 04/26/1986 carried the explosion cloud to the west, leaving a radioactive trail from aerosol fallouts on the earth's surface.

The immediate cause of the accident was the use of an emergency protection system that night to shut down the reactor. The reactor exploded when the emergency protection rods were inserted into the core[2]. The design of the emergency protection rods was such[2] that it was their introduction into the core under the prevailing conditions that initiated the development of an uncontrolled fission chain reaction in the reactor core. The explosion ended with the termination of neutron thermalization due to the destruction of the graphite stack.

In contrast to the explosion of a nuclear charge occurring on prompt fission neutrons with an average energy of ~ 2×10^6 eV, an uncontrolled chain fission reaction in the reactor core developed on thermalized prompt neutrons with an energy of ~ 2.5×10^{-2} eV, i.e. with a chain transfer rate at least ~ 10^4 times slower. "Competition" between the development of a nuclear explosion on the one hand and the destruction of the graphite stack by an explosion, on the other, led to a nuclear explosion in the reactor core with TNT equivalent, according to various estimates, on the order of ~ 10-30 t TNT.

Within 36 hours, 106 people with indications of acute radiation sickness, who were at the time of the explosion on the territory and in the premises of the Chernobyl nuclear power plant, were hospitalized in Clinical Hospital No. 6 of the 3rd GU of the USSR Ministry of Health in Moscow. Of these, 26 patients died within three months after the accident. For all patients in the clinic, the values of the external radiation dose were assessed according to the hematological parameters. As for internal exposure, due to the lack of necessary information about the nature of the incident, its dose contribution to the fate of the victims had to be assessed by clinical indicators. The results of clinical observations during the stay of the victims in the hospital are summarized in a monograph published in 2011: A.K. Guskova, I.A. Galstyan, I.A. Gusev «The accident of the Chernobyl nuclear power plant (1986-2011): consequences for health, a doctor's thoughts.» Quote: "Dosimetric studies of the content of cesium and iodine in the body were carried out both directly in the wards and during the expansion of the regime in the laboratory on the radiation meters of the human body ... These qualified measurements confirmed the extreme rarity of significant incorporation of radionuclides and the predominant importance of external radiation in the development of changes in the state of health victims «.

The above conclusion about the insignificance of internal exposure does not seem to be indisputable. Due to the destruction caused by the explosion, immediately after the explosion, a «draft» arose that pulled the aero-dispersed mixture of dispersed nuclear fuel from the destroyed reactor through the working rooms, where the night shift of Chernobyl NPP workers was located, to a ventilation pipe 110 m high. This was evidenced by the considerable efforts spent on deactivation of the ventilation system of the working rooms of the Chernobyl nuclear power plant when the third power unit was launched almost a year after the explosion of the fourth power unit. From general considerations, it seems obvious that the aerodispersed mixture also contained a fraction of coarsely dispersed insoluble aerosols of nuclear fuel dispersed by the explosion. During inhalation, the upper respiratory tract is exposed to the predominant deposition of coarse aerosols. The main mechanism of their natural purification is mucociliary transport of deposited aerosols in the gastrointestinal tract for several tens of minutes to a day after admission, with a further delay of ~ 2 days in the gastrointestinal tract and fecal excretion (transient excretion). It is obvious that the «qualified measurements at the SIR», carried out several days later, were late, and this significant factor of internal irradiation remained underestimated. The same can be said about the results of postmortem measurements of activity in the tissues and organs of the deceased.

Based on the analysis of the results of our own studies of accidental fallouts and the results of clinical observations carried out in Clinical Hospital No. 6, the presence of a significant dose contribution from the transit of fuel particles was established, and its assessment was made for those who were at the time of the accident in the premises of the Chernobyl NPP and later died. It was shown that the cause of death of some of them was the intestinal form of acute radiation sickness, caused by the combined effect of external photon radiation and beta radiation of inhaled radionuclides on the reproduction system of the single-layer columnar epithelium of the small intestine during transit of inhaled fuel particles through the gastrointestinal tract.

An explanation was obtained for the cause of the «Chernobyl cough» - a deterministic effect that spread in the summer of 1986 and in the summer of 1987 among people who found themselves in the territories subjected to intensive emergency radioactive fallout from the Chernobyl nuclear power plant.

Thus, it was possible to add essential details to the general picture of one of the most significant radiation incidents of the atomic age.

Key words: *Chernobyl nuclear power plant, accident, nuclear fuel, fuel particles, "hot" particles, "volatile" fraction, acute radiation sickness*

For citation: Ermilov AP. The Phenomenon of Fuel Particles in Consequences of the CHNPP Accident. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):119-120. https://medradiol.fmbafmbc.ru/journal_medradiol/abstracts/2021/6/ap_ermilov.pdf

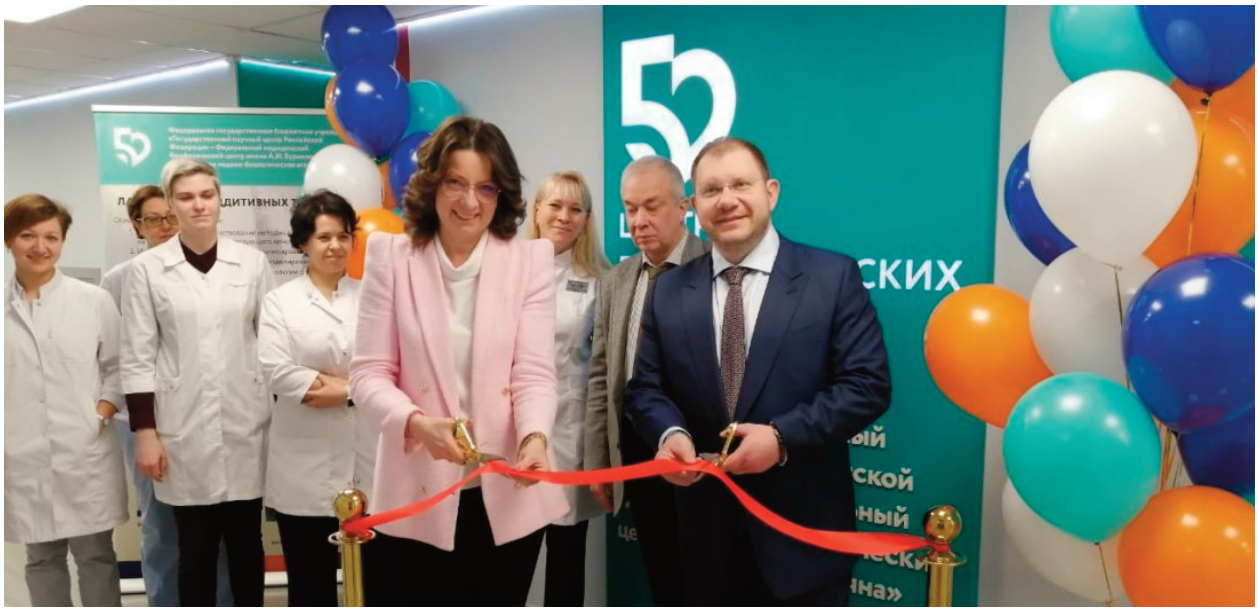
DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-119-120

[1]The full version of the article by Ermilova A.P. published in the public domain on the journal's website https://medradiol.fmbafmbc.ru/journal_medradiol/abstracts/2021/6/ap_ermilov.pdf

[2]DyatlovAS. Chernobyl, How It Was. Nauchtekhlitizdat. Moscow. Russia. 2003. ISBN5-93728-006-7.

ОТКРЫТИЕ ЛАБОРАТОРИИ АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ 18 НОЯБРЯ 2021

Торжественное открытие новой лаборатории аддитивных технологий Центра биомедицинских и аддитивных технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России состоялось 17 ноября. Это значимое для всей российской науки событие, приуроченное к юбилею Центра, стало возможным в рамках реализации Национального проекта «Наука».



На данный момент аддитивные технологии, в частности 3D-биопринтинг с биопечатью, являются самым перспективным и активно развивающимся методом тканевой инженерии. Начальник управления трансляционной медицины и инновационных технологий ФМБА России Дарья Крючко, посетившая церемонию открытия, высоко оценила проделанную работу и перспективы Лаборатории.

На сегодняшний день в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России уже разрабатываются уникальные технологии, такие как восстановление различных повреждений кожи и ее придатков (ожоги, трофические язвы, постоперационные рубцы и возрастные изменения), поврежденных тканей, связок и суставного хряща (разрывы, переломы, остеоартрит и др.) с применением биомедицинских клеточных продуктов.

Методы регенеративной медицины активно исследуются и используются при проведении хирургических операций в качестве поддерживающей терапии пациентов, ожидающих трансплантацию органа для повышения эффективности традиционных схем лечения. Создан и актуализирован банк биологического материала, включая стволовые клетки и ткани здоровых пациентов и пациентов с различными заболеваниями.

Активно идет поиск новых диагностических и терапевтических маркеров для лечения тяжелых социально-значимых заболеваний, разрабатываются технологии криоконсервации тканей от посмертных доноров для трансплантации и создания тканеспецифических матриксов.

Новая лаборатория аддитивных технологий ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ставит перед собой современные амбициозные цели:

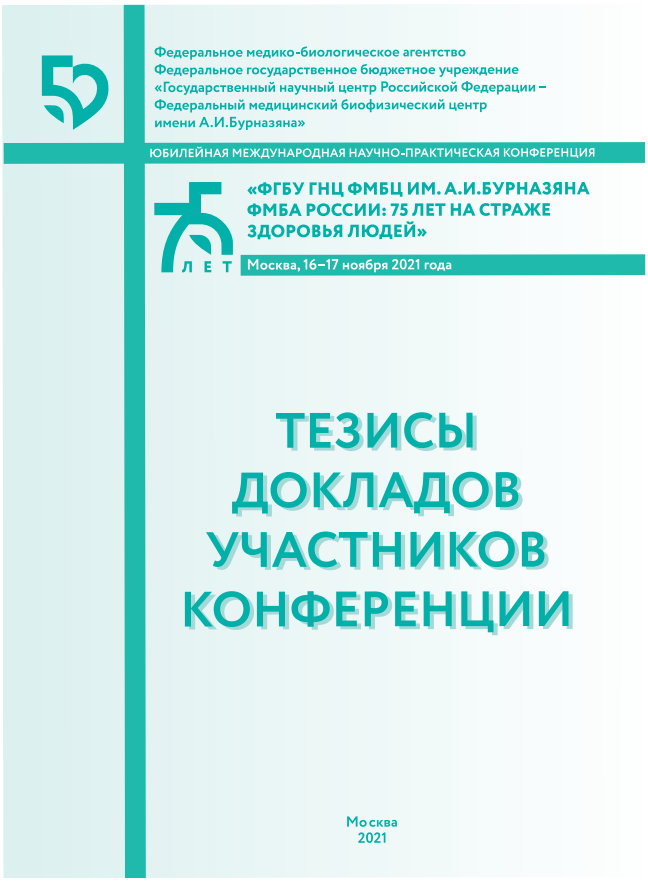
- разработка и усовершенствование новых технологий, связанных с аддитивным производством и 3D-биопринтингом;
- создание персонифицированного и неперсонифицированного банка клеточных продуктов и тканей для последующего применения;
- проведение 3D-проектирования и моделирования;
- разработка и реализация технологий создания индивидуальных персонифицированных биоматриксов;
- создание искусственных органов и тканей.

Для их воплощения лаборатория оснащена новейшим оборудованием, на котором уже сегодня проводятся первые исследования.

«Открытие Лаборатории – одно из мероприятий юбилейного года ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Благодаря поддержке ФМБА России нам удалось осуществить этот масштабный проект, - рассказывает генеральный директор Центра Александр Сергеевич Самойлов. - Сегодня у нас есть работающие технологии, а завтра, надеюсь, мы сможем применять их в клинической практике для помощи больным».

Открытие лаборатории в Год науки и технологий - это значимое событие и большой шаг в будущее не только для ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, но и для всей российской и мировой науки.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450



УДК 614.876(063)
ББК 51.26
М 53.6

Тезисы докладов юбилейной международной научно-практической конференции «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России: 75 лет на страже здоровья людей». М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2021. 338 с.

Представлены тезисы докладов и выступлений на юбилейной международной научно-практической конференции «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России: 75 лет на страже здоровья людей» 16–17 ноября 2021 г.

ISBN 978-5-93064-189-9

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2021

Книга доступна по ссылке: https://medradiol.fmbafmbc.ru/journal_medradiol/abstracts/2021/tezis_16-17_.pdf