

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

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

1956 — 2022

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

2022

67

1

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATIONNAIA BEZOPASNOST

ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО ПОЗДРАВЛЯЕТ УЧЕНЫХ И НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ С ДНЕМ РОССИЙСКОЙ НАУКИ!

8 февраля российское научное сообщество ежегодно отмечает профессиональный праздник – День российской науки, который подчеркивает ведущую роль отечественной науки в развитии государства и общества.

Поэтому не случайно прошедший 2021 год объявлен Годом науки и технологий, что стало мощным стимулом для дальнейшего развития отечественной науки.

В рамках основных мероприятий Года науки и технологий в ФМБА России были открыты три научно-производственных комплекса.

Важным событием стало открытие цеха рекомбинантных препаратов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток ФМБА России. Уникальный центр технологий и микрофабрикации открылся на базе Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА России. В декабре 2021 г. был открыт научно-производственный комплекс персонифицированной медицины, соответствующий всем критериям GMP, на базе Федерального центра мозга и нейротехнологий ФМБА России. В ходе создания этих центров были реализованы уникальные модели взаимодействия государства и науки, медицины и промышленности.

К основным полномочиям Федерального медико-биологического агентства относится осуществление научной, научно-технической и инновационной деятельности в сфере биомедицины – воздействия особо опасных факторов физической, химической и биологической природы на человека. В структуры Агентства входит многотысячный коллектив 35 научных центров, включающий и 19 членов РАН.

С апреля 2020 г. ФМБА России проводит многоцентровое исследование на территориях своего присутствия, целью которого стало изучение механизмов влияния вируса SARS-CoV-2, в зависимости от особенностей структуры, на организм человека, с учетом индивидуальных особенностей человека.

По поручению руководителя ФМБА России В.И.Скворцовой специалистами Центра стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА России с момента начала пандемии в сжатые сроки были разработаны и зарегистрированы тест-системы «АмплиТест» с высокой чувствительностью (до 1000 копий мл) для выявления вируса SARS-CoV-2 и его мутаций «от альфа до омикрона».

Проведенные исследования создали предпосылки для разработки средств защиты от ковида-19: этиотропных, патогенетических лечебных и вакцинальных лекарственных препаратов.

ГНЦ «Институт Иммунологии» ФМБА России под руководством Директора - члена-корреспондента РАН профессора Мусы Рахимовича Хаитова - разработал и прошел регистрацию этиотропный высокоспецифичный противовирусный препарат для терапии COVID-19 - «МИР 19», действие которого основано на механизме РНК-интерференции, т.е. подавлении экспрессии генов на пост-транскрипционном уровне с помощью малых интерферирующих РНК. К преимуществам препаратов на основе миРНК можно отнести высокую специфичность (подавляется только выбранный ген-мишень), низкую токсичность и биосовместимость.

Огромную роль в сдерживании эпидемии COVID-19 сыграли вакцины. Санкт-Петербургский Институт вакцин и сывороток ФМБА России под руководством директора Виктора Павловича Трухина разработал инновационную вакцину «Конвасэл» для профилактики ковида на основе рекомбинантного нуклеокапсидного белка вируса SARS-CoV-2.

Скорость поиска решений на возникающие вызовы является сегодня одним из главных принципов медицины будущего и неотъемлемым элементом современной модели глобального развития общества, сталкивающегося с новыми вызовами.

В ФМБА России функционирует Научно-технический совет, в который входят шестнадцать комиссий. Цель Научно-технического совета ФМБА России состоит в координации научных разработок. В первую очередь к функции совета относится экспертная оценка приоритетных направлений развития медицинской науки и выборе тех прорывных научных проектов, которые принесут конкретные ощутимые результаты, и дальнейшее экспертное сопровождение работы.

Объединение усилий научного сообщества позволит сделать прорывные открытия, реализовать прогрессивные идеи, направленные на благо развития Отечества и повышение уровня жизни его граждан.

ФМБА России выражает благодарность деятелям науки и желает покорения новых научных высот!

Пресс-служба ФМБА России

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

2022. Том 67. № 1

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

Периодичность издания: шесть выпусков в год

Учредители:

Российская академия наук
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное медико-биологическое агентство России (ФМБА России)

Миссия журнала – публикация оригинальных научных статей по вопросам радиобиологии, радиационной медицины, радиационной безопасности, лучевой терапии, ядерной медицины, а также научных обзоров.
Цель журнала – освещение передовых достижений радиационной медицины, радиационной биологии, эпидемиологии, медицинской физики и техники.

Главный редактор: *Самойлов А.С.* – д.м.н., проф., член-корр. РАН;
Заместитель главного редактора: *Бушманов А.Ю.* – д.б.н., проф.;
Научный редактор: *Наркевич Б.Я.* – д.т.н., к.ф.-м.н., проф.

Редакционная коллегия https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit_ru

Аветисов Г.М., д.б.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Бирюков А.П., д.м.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Бойко А.В., д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва;
Вайнсон А.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва;
Коренков И.П., д.б.н., к.т.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Котеров А.Н., д.б.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Marko S. Markov, Ph.D, проф., Международный исследовательский центр в Уильямсвилле, Нью-Йорк США;
Нурлыбаев К.Н., к.т.н., ООО НПП «Доза», г. Зеленоград;
Романов В.В., ФМБА России, Москва;
Сневе М.К., PhD, Норвежское Управление по радиационной защите Департамента ядерной безопасности, Норвегия, Осло;
Ткачев С.И., д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;
Тюрин И.Е., д.м.н., проф., РМАПО, Москва;
Урингтон П., PhD, проф., Управление охраны здоровья и безопасности, в Управлении охраны окружающей среды, здоровья и безопасности США;
Фаунтес Б.Н., PhD, Министерство энергетики США, Управление внутренних и международных исследований в области здравоохранения, США;
Шадала Н.К., д.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Шафиркин А.В., д.б.н., проф., ГНЦ РФ ИМБП РАН, Москва;
Шинкарев С.М., д.т.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

Редакционный совет https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit_ru

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

Журнал входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов ВАК, индексируется в базе данных РИНЦ, RSCI, SCOPUS.
Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования.
Все выпуски журнала находятся в открытом доступе. Плата за публикации не взимается.

Электронная версия журнала: <https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-journal-ru>

Правила рецензирования: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Компьютерная верстка и техническое редактирование Схерпениссе И.В.
Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru
Сайт журнала: <http://medradiol.fmbafmbc.ru/>

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814
Подписано в печать 10.02.2022. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 13,25 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2021
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2022. Vol. 67. No 1

Frequency of publication: six issues per year

Founders:

Russian Academy of Sciences
Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA of Russia)

Миссия журнала – публикация оригинальных научных статей по вопросам радиобиологии, радиационной медицины, радиационной безопасности, лучевой терапии, ядерной медицины, а также научных обзоров.
Цель журнала – освещение передовых достижений радиационной медицины, радиационной биологии, эпидемиологии, медицинской физики и техники.

Editor-in-Chief: *Samoylov A.S.* – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;

Deputy Editor-in-Chief: *Bushmanov A.Yu.* – Dr. Sci. Med., Prof.;

Deputy Editor-in-Chief for Science: *Narkevich B.Ya.* – Dr. Sci. Tech., PhD Phys.-Math., Prof.

Editorial Board https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit_en

Avetisov G.M., Dr. Sci. Biol., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
Biryukov A.P., Dr. Sci. Med., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
Boiko A.V., Dr. Sci. Med., Prof., FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Vaynson A.A., Dr. Sci. Biol., Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia;
Korenkov I.P., Dr. Sci. Biol., PhD Tech., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
Koterov A.N., Dr. Sci. Biol., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
Markov M.S., Prof., Research International, Williamsville, NY, USA;
Nurlybaev K.N., PhD, Tech, Scientific and Producing Company "Doza", Zelenograd, Russia;
Romanov V.V., Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;
Sneve M.K., PhD, NRPA Department of Nuclear Safety, Emergency Preparedness and Environmental radioactivity, Oslo, Norway;
Tkachev S.I., Dr. Sci. Med., Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia;
Tiurin I.E., Dr. Sci. Med., Prof., FSBEI FPE RMACPE MOH Russia), Moscow, Russia;
Worthington P.R., PhD, Prof., Office of Environment, Health, Safety and Security (AU), USA;
Shandala N.K., Dr. Sci. Med., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
Shafirkin A.V., Dr. Sci. Biol., Prof., Institute of Biomedical Problems (IBMP), Moscow, Russia;
Shinkarev S.M., Dr. Sci. Tech., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia

Editorial Council https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit_en

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

The Journal is in the leading scientific journals of the Supreme Examination Board (VAK), RSCI and Scopus.

Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review.

All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

Electronic version of the journal: <https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>

Reviews of articles are presented on the NDL website: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru

Requirements: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Skherpenisse I.V.

Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rcdm@mail.ru

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

The annual subscription index Agency "Rospechat" – 71814

Signed to print 10.02.2022. Format 60×90/8. Offset printing. 13,25 printed sheets. 1000 copies. Order 2021

Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ

- РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ** 5 **Влияние качества питьевой воды на течение лучевого поражения после фракционированного облучения**
Никитенко О.В., Андрианова И.Е., Бычкова Т.М., Ставракова Н.М., Парфенова И.М., Караулова Т.А., Гордеев А.В., Иванов А.А.
- РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ** 11 **Итоги 68-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 21–25 июня 2021 г.)**
Аклеев А.В., Азизова Т.В., Иванов В.К., Карпикова Л.А., Киселев С.М., Кононенко Д.В., Мелихова Е.М., Романов В.В., Романов С.А., Тахауов Р.М., Усольцев В.Ю., Шинкарев С.М.
- 19 **Общие принципы правового и нормативно-методического регулирования радиационной безопасности**
Кочетков О.А., Клочков В.Н., Самойлов А.С., Шандала Н.К., Барчуков В.Г., Шинкарев С.М.
- 27 **Расчётная модель воздействия на человека радиационного облучения**
Заворотный А.Г.
- 33 **Сравнительный анализ методов оценки осаждения радиоактивных аэрозолей в системах пробоотбора на объектах использования атомной энергии**
Кочерыгин М.В., Лачугин А.В., Павлов С.В.
- РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ** 39 **Радиационно-гигиенические исследования экспериментального производства смешанного нитридного уран-плутониевого топлива на АО «СХК». Часть 2: Дозы и риски**
Ильин Л.А., Самойлов А.С., Цовьянов А.Г., Шинкарев С.М., Шандала Н.К., Ганцовский П.П., Карев А.Е., Кухта Б.А., Симаков А.В., Клочков В.Н., Коренков И.П., Лягинская А.М., Паринев О.В., Иванов В.К., Чекин С.Ю., Меньяло А.Н., Туманов К.А., Соломатин В.М., Измestьев К.М.
- 46 **Справочно-информационный комплекс REGISTR Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России**
Старцев Н.В., Шишкина Е.А., Блинова Е.А., Аклеев А.В.
- 54 **Оценка доз облучения хрусталика глаза и кожи персонала в современных медицинских технологиях**
Коренков И.П., Охрименко С.Е., Шандала Н.К., Семенова М.П., Рыжкин С.А., Ермолина Е.П., Аكوпова Н.А.
- 60 **Анализ риска смерти от цереброваскулярных болезней ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников атомной промышленности**
Шафранский И.Л., Туков А.Р., Прохорова О.Н., Александрова И.В., Калинина М.В.
- ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ** 65 **Стереотаксическая лучевая терапия больных опухолями головы и шеи. Современное состояние проблемы**
Геворков А.Р., Бойко, А.В., Каприн А.Д.
- 77 **Повторное облучение высококачественных глиом головного мозга: возможности и риски. Обзор литературы**
Медведева К.Е., Гулидов И.А., Гоголин Д.В.
- ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА** 83 **Изучение микроэлементного состава межпозвонковых дисков при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника**
Кочкартаев С.С., Данилова Е.А., Шатурсунов Ш.Ш., Осинская Н.С.
- НЕИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ** 87 **Гипертермия в консервативном и паллиативном лечении онкологических больных. Часть 1**
Курпешев О.К., Ван дер Зее Я.
- В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ** 99 **Опыт малоинвазивного лечения гигантских лимфоцелл и связанных с ними вторичных осложнений у больной раком шейки после операции Вертгейма**
Скрепцова Н.С., Степанов С.О., Каприн А.Д., Костин А.А., Бойко А.В., Демидова Л.В., Новикова Е.Г., Митина Л.А., Долгачева Д.В., Зелич Н.В., Серова Л.Г.
- ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ** 103 **Мезенхимальные стромальные клетки человека: характеристика, радиочувствительность и эффекты низких доз радиации**
Усупжанова Д.Ю., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Брунчуков В.А., Самойлов А.С.

CONTENTS

RADIATION BIOLOGY	5	Influence of Drinking Water Quality in the Course of Radiation Damage Following Fractionated Irradiation <i>Nikitenko O.V., Andrianova I.E., Bychkova T.M., Stavrakova N.M., Parfenova I.M., Karaulova T.A., Gordeev A.V., Ivanov A.A.</i>
RADIATION SAFETY	11	Results of the 68-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 21-25 June, 2021) <i>Akleyev A.V., Azizova T.V., Ivanov V.K., Karpikova L.A., Kiselev S.M., Kononenko D.V., Melikhova E.M., Romanov V.V., Romanov S.A., Takhauov R.M., Usoltsev V.Yu., Shinkarev S.M.</i>
	19	General Principles of Legal, Standard and Methodical Regulation of Radiation Safety <i>Kochetkov OA, Klochkov VN, Samoylov AS, Shandala NK, Barchukov VG, Shinkarev SM.</i>
	27	Calculation Model of Human Exposure to Radiation Exposure <i>Zavorotny A.G.</i>
	33	Comparative Analysis of Methods for Estimating the Deposition of Radioactive Aerosols in Sampling Systems at Nuclear Power Facilities <i>Kocherygin M.V., Lachugin A.V., Pavlov S.V.</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	39	Radiation-Hygienic Investigations of Experimental Production of Mixed Nitride Uranium-Plutonium Fuel at JSC SChC. Part 2: Doses and Risks <i>Ilin L.A., Samoilov A.S., Tsovyanov A.G., Shinkarev S.M., Shandala N.K., Gantsovsky P.P., Karev A.E., Kukhta B.A., Simakov A.V., Klochkov V.N., Korenkov I.P., Lyaginskaya A.M., Parinov O.V., Ivanov V.K., Chekin S.Yu., Menyailo A.N., Tumanov K.A., Solomatin V.M., Izmestyev K.M.</i>
	46	Reference and Information Complex «REGISTR» of the Urals Research Center for Radiation Medicine of the FMBA of Russia <i>Startsev N.V., Shishkina E.A., Blinova E.A., Akleyev A.V.</i>
	54	Dose Assessment to the Lens of the Eye and Skin of the Personnel in Advanced Medical Technologies <i>Korenkov I.P., Okhrimenko S.E., Shandala N.K., Semenova M.P., Ryzhkin S.A., Ermolina E.P., Akopova N.A.</i>
	60	Analysis of the Risk of Death from Cerebro-Vascular Disease of Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP, Employees of the Atomic Industry <i>Shafransky I.L., Tukov A.R., Prohorova O.N., Kalinina M.V.</i>
RADIATION THERAPY	65	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients with Head and Neck Cancer Treatment. Current State of the Problem. <i>Gevorkov A.R., Boyko A.V., Kaprin A.D.</i>
	77	Reirradiation of High-Grade Brain Gliomas: Availability and Risks. Literature Review <i>Medvedeva K.E., Gulidov I.A., Gogolin D.V.</i>
RADIATION DIAGNOSTICS	83	Investigation of the Microelement Content of Intervertebral Disc in Osteochondrosis of the Lumbar Spine <i>Kochkartaev S.S., Danilova E.A., Shatursunov Sh.Sh., Osinskaya N.S.</i>
NON-IONIZING RADIATION	87	Hyperthermic Methods in Conservative and Palliative Treatment of Oncological Patients. Part 1. Loco-Regional Hyperthermia <i>Kurpeshev O.K., Van Der Zee J.</i>
TO HELP THE PRACTITIONER DOCTOR	99	Case of a Patient with Cervical Cancer after Wertheim Surgery who Underwent Minimally Invasive Treatment of Giant Lymphocele and Related Secondary Complications <i>Skreptsova N.S., Stepanov S.O., Kaprin A.D., Kostin A.A., Boyko A.V., Demidova L.V., Novikova E.G., Mitina L.A., Dolgacheva D.V., Zelich N.V., Serova L.G.</i>
LITERATURE REVIEW	103	Human Mesenchymal Stromal Cells: Characteristics, Radiosensitivity and Effects of Low-Dose Radiation <i>Usupzhanova D.Yu., Astrelina T.A., Kobzeva I.V., Brunchukov V.A., Samoilov A.S.</i>

О.В. Никитенко^{1,2}, И.Е. Андрианова¹, Т.М. Бычкова^{1,2}, Н.М. Ставракова¹, И.М. Парфенова¹,
Т.А. Караулова¹, А.В. Гордеев¹, А.А. Иванов^{1,2,3}

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА ТЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕ ФРАКЦИОНИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

¹Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

²Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

³Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, Россия

Контактное лицо: Никитенко Ольга Васильевна, dorozhkina88@mail.ru

РЕФЕРАТ

Обоснование: Оценка роли различных факторов в формировании радиорезистентности является важным разделом радиобиологии, радиационной медицины, в том числе при лучевой терапии онкогематологических заболеваний. Качество питьевой воды, как оказалось, способно значительно повлиять на радиорезистентность. На фоне исследования противоположных 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: сравнить эффективность воздействия фракционированного тотального рентгеновского облучения в летальных дозах, имитирующих тотальное терапевтическое облучение онкогематологических больных, при потреблении водопроводной и высокоочищенной искусственно-минерализованной водопроводной воды в эксперименте на мышах.

Материалы и методы: Самки мышей ICR (CD-1) были облучены в среднелетальных дозах фракционированного (ежедневно $4 \times 2,2$ Гр и $4 \times 2,3$ Гр) рентгеновского излучения. 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 фракционированном облучении ($\chi^2=3,88$, $p<0,05$, log-rank test $p=0,049$) 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 фракционированном рентгеновском облучении мышей.

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

Для цитирования: Никитенко О.В., Андрианова И.Е., Бычкова Т.М., Ставракова Н.М., Парфенова И.М., Караулова Т.А., Гордеев А.В., Иванов А.А. Влияние качества питьевой воды на течение лучевого поражения после фракционированного облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 5–10. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-5-10

Influence of Drinking Water Quality in the Course of Radiation Damage Following Fractionated Irradiation

O.V. Nikitenko^{1,2}, I.E. Andrianova¹, T.M. Bychkova^{1,2}, N.M. Stavrakova¹, I.M. Parfenova¹,
T.A. Karaulova¹, A.V. Gordeev¹, A.A. Ivanov^{1,2,3}

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

² Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³ Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

Contact person: Nikitenko Olga Vasilievna, dorozhkina88@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Assessment of the role of various factors in the formation of radioresistance is an important section of radiobiology, radiation medicine, including radiation therapy for hematological oncological diseases. The quality of drinking water, as it turned out, can significantly affect the radio resistance. 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 compare the effectiveness of the effect of fractionated total X-ray irradiation in lethal doses, simulating total therapeutic irradiation of oncohematological patients, when consuming tap water and highly purified artificially mineralized tap water in an experiment on mice.

Materials and Methods: Female ICR (CD-1) mice were irradiated with moderately lethal doses of fractionated (daily 4×2.2 Gy and 4×2.3 Gy) X-ray irradiation. After exposure, 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 statistically significantly reduced the survival rate of mice under fractionated irradiation ($\chi^2 = 3.88$, $p < 0.05$, log-rank test $p = 0.049$) 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 safety of the group weight of animals during the development of acute radiation injury were noted.

Conclusion: Tap water, used as drinking water, increases the damaging effect of radiation with fractionated X-ray irradiation of mice.

Keywords: X-ray exposure, tap water, artificially mineralized distilled water, survival, mortality, mouse

For citation: Nikitenko OV, Andrianova IE, Bychkova TM, Stavrakova NM, Parfenova IM, Karaulova TA, Gordeev AV, Ivanov AA. Influence of Drinking Water Quality in the Course of Radiation Damage Following Fractionated Irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):5-10. (In Russian) DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-5-10

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]. Исходя из этого, целью данной работы стало сравнение эффективности воздействия фракционированного тотального рентгеновского облучения в летальных дозах, имитирующих тотальное терапевтическое облучение онкогематологических больных, при потреблении водопроводной и высокоочищенной искусственно-минерализованной водопроводной воды в эксперименте на мышах. Особую актуальность эти исследования имеют для выбора питьевой воды при тотальном терапевтическом облучении онкогематологических больных [5].

Материалы и методы

Мыши и их содержание

Эксперименты выполнены на 118 аутбредных ICR (CD-1) мышах, самках, SPF-категории, полученных из питомника лабораторных животных Российской академии наук г. Пушкино. Животных содержали в SPF условиях в индивидуально вентилируемых клетках по 5 животных, в помещении с автоматической системой регулирования светового режима по 12 часов день/ночь, при температуре 22–24 °С. Мыши получали стандартный гранулированный корм фирмы «Чара» для SPF-грызунов (ad libitum). Обслуживающий персонал и экспериментаторы использовали защитную одежду: халаты, маски, перчатки, шапочки и сменную обувь. Животные поступали в возрасте 4–5 недель. Период адаптации продолжался не менее 14 дней. В этот период мыши получали дистиллированную воду. Для опытов отбирали только клинически здоровых мышей. 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 на рентгеновской установке, предназначенной для облучения мелких лабораторных животных и клеточных культур. В установке обустроена камера облучения с полкой для размещения облучаемых объектов, на которую сверху направлены коллимированные пучки излучения двух рентгеновских аппаратов РАП-220-5. При облучении на установке лабораторных мышей они располагаются в индивидуальных ячейках специальной клетки из перфорированного оргстекла, которая устанавливается на полку в фиксированном положении. Каждый из аппаратов РАП-220-5 характеризуется следующими параметрами: максимальное анодное напряжение 220 кВ; максимальный анодный ток 5 мА; диапазон регулировки напряжения 50 ÷ 220 кВ; диапазон регулировки анодного тока 0,3 ÷ 5 мА; размер фокусного пятна трубки 2,0×2,0 мм; угол раствора рабочего пучка 40°. В установке пучки излучения аппаратов дополнительно экранированы фильтрами из алюминия толщиной 1,5 мм. Управление работой установки осуществляется с автоматизированного рабочего места (АРМ) на базе компьютера. На АРМ задаются параметры облучения (анодное напряжение, анодный ток и продолжительность генерирования излучения

аппаратом), производится запуск облучения и индикация текущих указанных выше параметров облучения. На установке для двух аппаратов задаются одинаковые параметры облучения и одновременный старт генерирования излучения. Установка также оснащена дозиметром ДРК-1 с плоскопараллельной ионизационной камерой, которая смонтирована в радиационного головки аппарата и используется для контроля стабильности радиационного поля в камере облучения.

Поле облучения в камере установки аттестовано по мощности поглощенной дозы в воде. При аттестации установлены нормированные на единицу анодного тока значения мощности дозы в различных точках камеры и, в частности, на поверхности клетки для мышей при различных значениях анодного напряжения. Аттестация проводилась российским научным центром ВНИИФТРИ, а измерения при аттестации проводились эталонным дозиметром с ионизационной камерой FC65-G. Расширенная неопределенность установленных при аттестации значений мощности дозы составляет 5 % (при коэффициенте расширения $k=2$). Параметры облучения, задаваемые на установке и необходимые для реализации облучения лабораторных мышей в клетке в заданной дозе при определенном анодном напряжении, рассчитываются исходя из аттестованного значения мощности дозы в реперной точке на поверхности клетки. Стабильность реализации облучения в аттестованном поле с заданными параметрами облучения в каждом отдельном сеансе облучения контролируется посредством дозиметра ДРК-1.

В данном исследовании облучение на указанной рентгеновской установке лабораторных мышей проводилось при анодном напряжении 220 кВ с мощностью дозы 0,85 Гр/мин. Неравномерность по мощности дозы облучения мышей в клетке в отдельном сеансе облучения не превышала 10 %. Было проведено облучение двух партий мышей. Первая облучалась фракционно в течение четырех дней за четыре сеанса по 2,2 Гр за сеанс в суммарной дозе 8,8 Гр. Вторая – фракционно в течение четырех дней за четыре сеанса по 2,3 Гр за сеанс в суммарной дозе 9,2 Гр.

С целью достижения максимально равномерного лучевого воздействия животных облучали по 10 особей, размещая их в центре поля, смешивая в равных долях животных из разных групп.

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. Контрольные животные получали до облучения, а также в группе биоконтроля (БК)

Указанные образцы мыши получали в качестве питьевой воды из автоматических поилок с 1 по 30 сут 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 сут после окончания облучения.

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

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

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

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 [9].

Результаты

При фракционном облучении в дозах 8,8–9,2 Гр отмечено снижение выживаемости в группе мышей, употреблявших ВВ, по сравнению с группой, употреблявшей МДВ, с 94,4 % до 70 %. Различия выживаемости статистически значимы по log-rank тесту ($p=0,049, \chi^2=3,88$) – рис. 1А. Скорость смертности мышей, содержащихся на ВВ, носила двухфазный характер: первая фаза в период – 10 сут, вторая в период 20 сут после фракционного облучения – рис. 1В, тогда как при потреблении МДВ отмечена только отсроченная гибель на 20 сут после окончания облучения.

Динамика средней массы тела животных в пострadiационный период представлена на рис. 2 (А, В). Как видно на рисунке, в латентный период и до 20-х сут лучевой болезни средняя масса мышей, содержащихся на ВВ, меньше, чем у мышей, получавших МДВ.

На рис. 3 (А, В) отчетливо видно, что групповая масса мышей, содержащихся на МДВ, во все периоды лучевого поражения превосходила этот показатель у мышей, потреблявших ВВ при фракционированном облучении.

Показатель потребления воды оказался наиболее информативным в течение первой недели после облучения. Потребление ВВ в этот период было в среднем на уровне

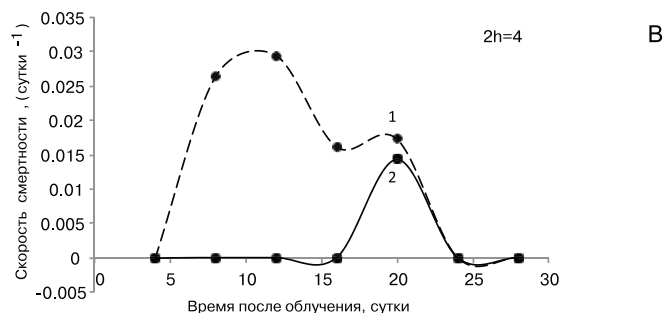
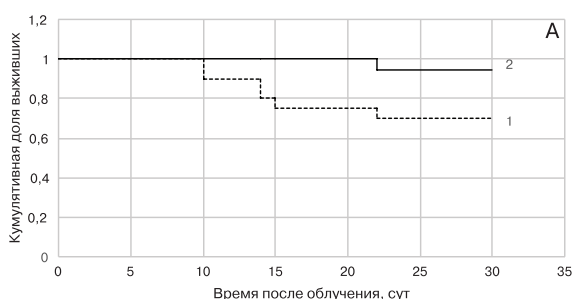


Рис. 1. Динамика выживаемости (А) и скорость смертности (В) мышей ICR (CD-1), облученных фракционно в дозах 8,8 и 9,2 Гр рентгеновского излучения, получавших водопроводную – 1 и минерализованную дистиллированную воду – 2

Fig. 1. Dynamics of survival (A) and mortality rate (B) of ICR mice (CD-1) irradiated fractionally at doses of 8.8 and 9.2 Gy of X-ray irradiation, treated with tap water – 1 and mineralized distilled water – 2

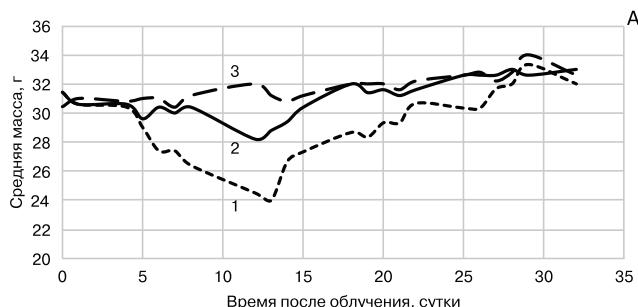


Рис. 2. Динамика средней массы тела мышей ICR (CD-1), облученных фракционно в дозах 8,8 (А) и 9,2 Гр (В) рентгеновского излучения, получавших водопроводную – 1 и минерализованную дистиллированную воду – 2. Биоконтроль – 3

Fig. 2. Dynamics of the average body weight of ICR mice (CD-1) irradiated fractionally at doses of 8.8 (A) and 9.2 Gy (B) of X-ray irradiation, treated with tap water – 1 and mineralized distilled water – 2. Biocontrol – 3

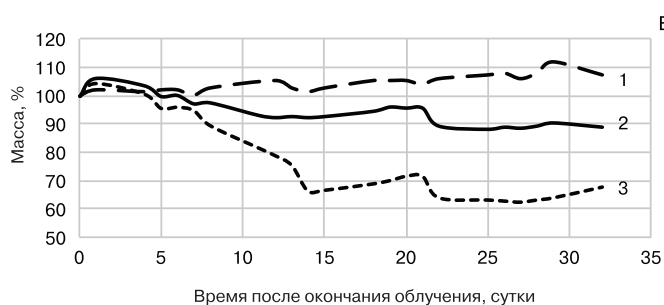
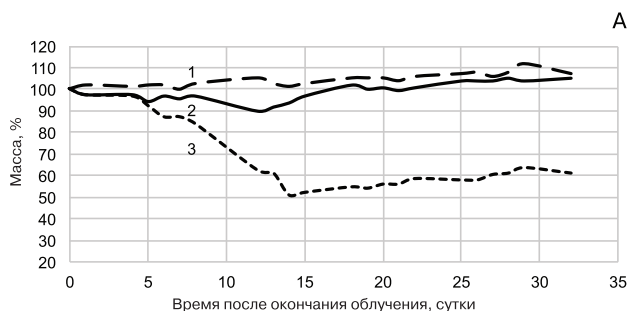


Рис. 3. Динамика групповой массы мышей ICR (CD-1), облученных фракционно в дозах 8,8 (А) и 9,2 Гр (В) рентгеновского излучения, получавших водопроводную – 1 и минерализованную дистиллированную воду – 2. Биоконтроль – 3

Fig. 3. Dynamics of the group weight of mice ICR (CD-1) irradiated fractionally at doses of 8.8 (A) and 9.2 Gy (B) of X-ray irradiation, treated with tap water – 1 and mineralized distilled water – 2. Biocontrol – 3

5,3 мл/сут на одну мышь, а 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.

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, 10]. 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 [11]. Состав питьевой воды в различных регионах весьма многообразен как по дефициту отдельных минералов, так и по их избытку. Определенные надежды на достижение лечебного эффекта при различных видах патологии связываются с использованием структурированной воды [12] и воды с пониженным окислительно-восстановительным потенциалом [13].

Экспериментально доказано радиопротекторное действие воды с повышенным содержанием дейтерия [14] при содержании животных на тяжелой воде до облучения. Легкоизотопная вода с пониженным уровнем содержания дейтерия до 30–90 ppm и тяжелых изотопов кислорода [15] оказала выраженное лечебное действие при лучевом поражении: увеличивала выживаемость животных, ускорила восстановление кроветворения, замедляла развитие помутнений хрусталика у мышей после многократного облучения в малых дозах [16]. При длительном введении до облучения легкоизотопная вода обладала радиосенсибилизирующим эффектом за счет стимуляции пролиферативных процессов в организме [17] и лечебным действием при введении после облучения, за счет ускорения восстановительных процессов. Вода с пониженным окислительно-восстановительным потенциалом не оказала существенного радиомодифицирующего эффекта [13].

Обогащение питьевой воды микроэлементами способствует появлению у неё противолучевых свойств [18]. 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, 19] и мутагенным [20] 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 [13] 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 [21]. 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 тонкой кишке [21]. 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 отягачивать течение лучевого поражения.

Заключение

Содержание мышей на водопроводной воде после 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, содержащихся 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 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: 12.11.2021. Принята к публикации: 05.12.2021.

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: 12.11.2021. Accepted for publication: 05.12.2021

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Yagunov A.S., Reeves G.I., Tokalov S.V., Chukhlovina 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. 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, № 5. P. 21-29. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.01.027.
3. Vacek A., Sikulová J., Bartonicková A. Radiation Resistance in Mice Increased Following Chronic Application of Li₂CO₃ // *Acta Radiol. Oncol.* 1982. V.21, № 5. P. 325-330. doi:10.3109/02841868209134023.
4. Chlorinated Drinking-Water; Chlorination By-Products; Some Other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group. Lyon, 1991. No. 52. P. 45-399.
5. Мелкова К.Н., Горбунова Н.В., Черныявская Т.З., Баранов А.Е., Пушкарева С.Г., Фролов Г.П. и др. Тотальное облучение организма человека при трансплантации костного мозга // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012. Т.5, № 2. С. 96-114.
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, № 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, № 2. P. 250-258. doi: 10.1148/67.2.250.
9. International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. Geneva: CIOMS, 1985
10. Guidelines for Drinking Water Quality. 4th Edition. Library Cataloging in Publication Data, WHO. 2011 P. 584.
11. Van Trigt R. Lazer Spectrometry for Stable Isotope Analysis of Water: Biomedical and Paleoclimatological Applications. Groningen: University Library Groningen, 2002. P. 192.
12. 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. 352 с.
13. 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.
14. 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, № 2. P. 177-180.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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, № 6. P. 1269-1279.
20. 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, № 8, P. 623-636. doi.org/10.1016/0278-6915(84)90271-0.
21. 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., Chukhlovina 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. 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., Bartonicková A. Radiation Resistance in Mice Increased Following Chronic Application of Li₂CO₃. *Acta Radiol. Oncol.* 1982;21;5:325-330. doi:10.3109/02841868209134023.
4. Chlorinated Drinking-Water; Chlorination By-Products; Some Other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group. Lyon, 1991;52:45-399.
5. Melkova K.N., Gorbunova N.V., Chernyavskaya T.Z., Baranov A.YE., Pushkareva S.G., Frolov G.P., et al. Total Body Irradiation Conditioning for Bone Marrow Transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2012;5;2:96-114 (In Russ.).
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 Russ.).
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. International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. CIOMS. Geneva, 1985.
10. Guidelines for Drinking Water Quality. 4th Edition. WHO Library Cataloging in Publication Data. 2011. P. 584.
11. Van Trigt R. Lazer spectrometry for stable isotope analysis of water // Biomedical and paleoclimatological applications. Groningen, University library groningen, 2002. P. 192
12. Rakhmanin Yu.A. Biophysics of Water: Quantum Nonlocality in Water Treatment Technologies, the Regulatory Role of Associated Water in Cellular Metabolism, Regulation of Bioenergetic Activity of Drinking Water. Ed. Rakhmanin Yu.A., Stekhin A.A., Yakovleva G.V. Moscow, URSS Publ., 2016. 346 p. (In Russ.).
13. Ivanov A.A., Andrianova I.E., Mal'tsev V.N., Shalnova G.A.,

- Stavrakova N.M., Bulynina T.M., et al. The Impact of Drinking Water of Various Quality on Intact and Irradiated Mice. *Gigiyena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2017;96:9:854-860. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-9-854-860 (In Russ.).
14. 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.
15. Ivanov A.A., Ushakov I.B., Kulikova Ye.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. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina = Aerospace and Environmental Medicine*. 2013;47;5:40-44 (In Russ.).
16. Abrosimova A.N., Rakov D.V., Sinyak Yu.E. Effect of "Light Water" on the Development of Lens Opacity in Mice after Repeated γ -Irradiation at Low Doses. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina = Aerospace and Environmental Medicine*. 2009;3;2:29-32 (In Russ.).
17. Kulikova Ye.I., Kryuchkova D.M., Severyukhin Yu.S., Gayevskiy V.N., Ivanov A.A. Radiomodifying Properties of Deuterium-Depleted Water with Poor Content of Heavier Isotopes of Oxygen. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina = Aerospace and Environmental Medicine*. 2012;46;6:45-50 (In Russ.).
18. Kryuchkova D.M., Andrianova I.Ye., Kovalenko M.A., et al. Effect of a Mineral-Organic Complex on Mice Radioresistance. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina = Aerospace and Environmental Medicine*. 2013;47;5:37-40 (In Russ.).
19. 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;6:1269-1279.
20. 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.
21. 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.В. Аклеев^{1,2}, Т.В. Азизова³, В.К. Иванов⁴, Л.А. Карпикова⁵, С.М. Киселев⁶, Д.В. Кононенко⁷,
Е.М. Мелихова⁸, В.В. Романов⁹, С.А. Романов³, Р.М. Тахауов^{10,11}, В.Ю. Усольцев⁹, С.М. Шинкарев⁶**
**ИТОГИ 68-й СЕССИИ НАУЧНОГО КОМИТЕТА ПО ДЕЙСТВИЮ АТОМНОЙ РАДИАЦИИ
(НКДАР) ООН (Вена, 21 – 25 июня 2021 г.)**

¹Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск.

²Челябинский государственный университет, Челябинск

³Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск

⁴Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения России, Обнинск

⁵Федеральное медико-биологическое агентство, Москва

⁶Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

⁷Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. профессора П.В. Рамзаева, Роспотребнадзор, Санкт-Петербург

⁸Институт проблем безопасного развития атомной энергетики РАН, Москва,

⁹Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Москва

¹⁰Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск

¹¹ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

Контактное лицо: Аклеев Александр Васильевич: akleyev@urcgm.ru

РЕФЕРАТ

Представлены основные итоги 68-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации Организации Объединенных Наций (НКДАР ООН), которая прошла в период с 21 по 25 июня 2021 года в формате видеоконференции онлайн. В работе сессии приняли участие более 220 экспертов из 27 стран-членов НКДАР ООН, 4 эксперта из стран-наблюдателей в НКДАР ООН, а также представители 12 международных организаций.

В рамках совещаний Рабочей группы и подгрупп состоялось обсуждение следующих документов:

– R.748 «Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения».

– R.749 «Повторные первичные раки после радиотерапии».

– R.750 «Эпидемиологические исследования радиации и рака».

– R.751 «Оценка облучения населения природными и иными источниками ионизирующего излучения».

– 68/7 «Реализация стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению».

Комитет также обсудил будущую программу исследований (2020–2024), информационную и просветительскую деятельность НКДАР ООН и отчет Генеральной Ассамблеи ООН.

Ключевые слова: 68-я сессия НКДАР ООН, профессиональное облучение, облучение населения, медицинское облучение

Для цитирования: Аклеев А.В., Азизова Т.В., Иванов В.К., Карпикова Л.А., Киселев С.М., Кононенко Д.В., Мелихова Е.М., Романов В.В., Романов С.А., Тахауов Р.М., Усольцев В.Ю., Шинкарев С.М. Итоги 68-й сессии научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 21–25 июня 2021 г.) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 11–18. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-11-18

Results of the 68-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 21-25 June, 2021)

**A.V. Akleyev^{1,2}, T.V. Azizova³, V.K. Ivanov⁴, L.A. Karpikova⁵, S.M. Kiselev⁶, D.V. Kononenko⁷, E.M. Melikhova⁸, V.V. Romanov⁹,
S.A. Romanov³, R.M. Takhaouov^{10,11}, V.Yu. Usoltsev⁹, S.M. Shinkarev⁶**

¹Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

³Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

⁴National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

⁵Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁶A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

⁷P.V. Ramzaev Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene, Saint-Petersburg, Russia

⁸Nuclear Safety Institute, Moscow, Russia

⁹State Atomic Energy Corporation ROSATOM, Moscow, Russia

¹⁰Seversk Biophysical Research Centre, Seversk Russia

¹¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Contact person: Akleyev Aleksandr Vasilevich: akleyev@urcgm.ru

ABSTRACT

The current paper is devoted to the key outcomes of the 68-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) which took place on-line in the form of videoconferences during 21-25 June 2021. 220 experts from 27 UNSCEAR Member-states, 4 experts from observer-states as well as the representatives of 12 international organizations participated in the work of the Session. Within the framework of the meetings of the Working group and subgroups the documents on the following projects were discussed:

– R.748 Evaluation of occupational exposure to ionizing radiation.

– R.749 Second primary cancer after radiotherapy.

– R.750 Epidemiological studies of radiation and cancer.

– R.751 Evaluation of public exposures to ionizing radiation from natural and other sources.

– 68/7 Implementation of the Committee's strategy to improve collection, analysis and dissemination of data on radiation exposure.

The Committee also discussed the future research program (2020–2024), UNSCEAR public outreach activities and Report to the UN General Assembly

Keywords: 68-th UNSCEAR Session, occupational exposure, public exposure, medical exposure

For citation: Akleyev AV, Azizova TV, Ivanov VK, Karpikova LA, Kiselev SM, Kononenko DV, Melikhova EM, Romanov VV, Romanov SA, Takhaouov RM, Usoltsev VYu, Shinkarev SM. Results of the 68-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 21-25 June, 2021). Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;67(1):11-18. (In Russian). DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-11-18

Введение

В работе 68-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации Организации Объединенных Наций (НКДАР ООН) 21–25 июня 2021 г. приняли участие более 220 экспертов из 27 стран – членов НКДАР ООН и 4 эксперта из стран, получивших статус стран-наблюдателей в НКДАР ООН. В сессии Комитета также участвовали представители 12 международных организаций, таких как Международное агентство по атомной энергии – МАГАТЭ, Международная организация труда – МОТ, Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям – МКРЕ, Международное агентство по изучению рака – МАИР, Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ, Европейская Комиссия – ЕК, Международная комиссия по радиологической защите – МКРЗ, Международная организация гражданской авиации – ИКАО, Программа ООН по окружающей среде – ЮНЕП и другие.

В связи с последствиями пандемии COVID-19 сессия проходила в режиме видеоконференции онлайн. Комитет также принял решение продлить срок полномочий нынешнего бюро до его 69-й сессии. Сессия проходила под председательством представителя Австралии Джиллиан Хирч (Gillian Hirth). Обязанности трех вице-председателей на сессии исполняли представитель Германии Анна Фридл (Anna Friedl), представитель Канады Цзин Чен (Jing Chen) и представитель Республики Корея Чин Кюн Ли (Jin Kyung Lee). Репортером сессии являлся представитель Финляндии Анси Аувинен (Anssi Auvinen). Функцию секретаря НКДАР ООН исполняла Борислава Батанджиева-Меткалф (Borislava Batandjieva-Metcalf).

В состав Российской делегации входили А.В. Аклеев (представитель Российской Федерации в НКДАР ООН, УНПЦ РМ ФМБА России), Т.В. Азизова (заместитель представителя Российской Федерации в НКДАР ООН, ЮУрИБФ ФМБА России) и 11 экспертов: В.К. Иванов (НМИРЦ Минздрава России), Л.А. Карпикова (ФМБА России), С.М. Киселев (ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), Д.В. Кононенко (НИИРГ им. П.В. Рамзаева Роспотребнадзора), Е.М. Мелихова (ИБРАЭ РАН), В.В. Романов (Госкорпорация «Росатом»), С.А. Романов (ЮУрИБФ ФМБА России), Р.М. Тахауов (СБН Центр ФМБА России), С.М. Шинкарев (ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России) и В.Ю. Усольцев (Госкорпорация «Росатом»).

В связи с 65-й годовщиной создания НКДАР ООН участников сессии приветствовали исполнительный директор ЮНЕП И. Андерсен, исполнительный директор отделения ООН в Вене Г. Вали и Генеральный директор МАГАТЭ Р.М. Гросси. И. Андерсен подчеркнула, что ЮНЕП и НКДАР ООН достигли общего понимания, что объективная наука имеет важное значение для принятия обоснованных решений в таких значимых областях как устойчивая энергетика, безопасность людей и безопасная окружающая среда. Г. Вали отметила усилия НКДАР ООН, которые привели к сокращению радиационного облучения человека и усилению гармонизации законов и правил безопасности. По мнению Р.М. Гросси, публикации МАГАТЭ по стандартам безопасности и руководящим принципам и впредь будут основываться на обоснованных научных принципах и результатах международной экспертной оценки НКДАР ООН.

В рамках работы 68-й сессии НКДАР ООН были рассмотрены и обсуждены заключительный и промежуточные отчеты, программа будущих работ Комитета на 2020–2024 гг., отчет Генеральной Ассамблеи ООН. Комитет рассмотрел и подробно обсудил научный документ R.748 «Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения», который должен быть закончен

в 2021 году. Комитет также рассмотрел и обсудил промежуточные документы НКДАР ООН:

R.749 «Повторные первичные раки после радиотерапии»;
R.750 «Эпидемиологические исследования радиации и рака»;

R.751 «Оценка облучения населения природными и иными источниками ионизирующего излучения»;

68/7 «Реализация стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению»;

68/8 «Реализация стратегии информирования общественности и информационно-просветительской деятельности на период 2020–2024 гг.»;

68/9 «Выполнение Программы будущих работ Комитета (2020–2024), включая предложения Специальной рабочей группы по эффектам и механизмам».

Комитет инициировал работу по оценке заболеваний системы кровообращения вследствие радиационного облучения в текущем году. Работа по проекту должна быть завершена в 2025 году.

Российская делегация приняла активное участие в подготовке научных документов и будущей программы работ. В целом, рассмотрение и обсуждение итогового научного документа, промежуточных отчетов и будущей программы работ носило конструктивный характер.

Результаты обсуждения документов Комитета

Документ R.748. «Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения»

С 1975 г. НКДАР ООН публикует отчеты по оценке уровней профессионального облучения. В 2015 году было принято решение актуализировать имеющиеся оценки, опираясь на данные литературы, данные, полученные от государств-членов в ответ на специальный запрос НКДАР, и данные, предоставленные Агентством по атомной энергии ОЭСР (NEA OECD), Всемирной ядерной ассоциацией (WNA) и другими международными организациями. Экспертную группу проекта возглавил шведский специалист П. Хофвандер (P. Hofvander).

Странам-членам были розосланы две анкеты – упрощенная и подробная. В упрощенной анкете запрашивались данные о количестве работников и средней годовой эффективной дозе для каждого рабочего сектора. В подробном вопроснике запрашивались данные о количестве наблюдаемых работников, среднегодовой эффективной дозе для всех наблюдаемых работников, среднегодовой коллективной эффективной дозе и распределении доз за период 2003–2014 гг. К сентябрю 2019 г. на упрощенный вопросник ответили 56 стран-государств ООН, а на подробный – и 44 страны. Российская Федерация (РФ) представила ответы на подробный опросник. В ходе проекта оценивалось облучение работников различных секторов от источников ионизирующего излучения (ИИИ) на основе критерия среднегодовой эффективной дозы облучения за период 2010–2014 гг. Для достижения цели предполагалось:

- оценить уровень облучения внутри различных профессиональных групп в разных странах мира;
- выявить новые группы работников, получающих высокие дозы облучения в связи с внедрением новых технологий с использованием ИИИ;
- оценить влияние изменений в нормативных требованиях на тенденцию формирования доз.

Данные о профессиональном облучении техногенными источниками радиации включают:

- ядерный топливный цикл;
- использование радиации в медицине (включая ветеринарию);
- промышленное использование излучения;

– различные группы работников, не включенные в секторы, описанные ранее, в том числе образовательных учреждений; обращение с ИИИ, используемыми в промышленности, науке и медицине; транспортировка источников и радиоактивных материалов. Сюда также включена оценка воздействия техногенных источников радиации при их использовании в военных целях.

Для сектора ядерного топливного цикла Комитет запросил данные о профессиональном облучении для следующих видов деятельности:

- добыча урана. Представлены данные из 18 стран, включая РФ. Среднегодовая добыча – 20,3 килотонн урана. На шахтах работали 20 300 работников. Коллективная доза за год 56,61 чел.-Зв. В РФ среднегодовая добыча – 3,11 килотонн урана. На шахтах работали 5 530 работников. Коллективная доза за год 18,57 чел.-Зв;
- переработка урана. Представлены данные из 6 стран. Переработано 16,09 килотонн урана. Занято 6 640 работников. Коллективная доза за год 4,2 чел.-Зв;
- конверсия и обогащение урана. Представлены данные из 6 стран. Занято 10 000 работников. Коллективная доза за год 1,2 чел.-Зв;
- изготовление топлива. Переработка урана. Представлены данные из 13 стран. Переработано 9 килотонн урана. Занято 16100 работников. Коллективная доза за год 13,6 чел.-Зв;
- эксплуатация реакторов. Представлены данные из 25 стран, включая РФ. Функционируют более 270 реакторов, которые вырабатывают 194,51 гигаواتт электроэнергии в год. Занято 263 440 работников. Коллективная доза за год 146 чел.-Зв. В РФ в эксплуатации 17 реакторов, которые вырабатывают 10,4 гигаواتт электроэнергии в год. Занято 15 420 работников. Коллективная доза за год 10,02 чел.-Зв;
- переработка топлива. Представлены данные из 3 стран. Переработано 1,9 килотонн топлива. Занято 6 300 работников. Коллективная доза за год 1,4 чел.-Зв;
- исследования в области ядерного топливного цикла. Представлены данные из 11 стран. Занято 14 710 работников. Коллективная доза за год 0,8 чел.-Зв;
- обращение с радиоактивными отходами и отработавшим ядерным топливом. Представлены данные из 11 стран. Занято 880 работников. Коллективная доза за год 1,7 чел.-Зв;
- транспортировка в рамках ядерного топливного цикла. Представлены данные из 22 стран. Занято 6 210 работников. Коллективная доза за год 2,08 чел.-Зв;
- учебные заведения. Представлены данные из 19 стран. Занято 97 480 работников. Коллективная доза за год 6,11 чел.-Зв.
- другие профессиональные группы, использующие ИИИ. Представлены данные из 16 стран. Занято 22 030 работников. Коллективная доза за год 1,7 чел.-Зв.

Для сектора использования радиации в медицине Комитет запросил данные о профессиональном облучении в следующих областях:

- традиционная рентгенодиагностика. Представлены данные из 23 страны. Занято 914 000 работников. Коллективная доза за год 145 чел.-Зв;
- интервенционная радиология. Представлены данные из 12 стран. Занято 31 640 работников. Коллективная доза за год 8,2 чел.-Зв;
- стоматологическая практика. Представлены данные из 27 стран. Занято 251 660 работников. Коллективная доза за год 8,27 чел.-Зв;
- ядерная медицина. Представлены данные из 23 стран. Занято 35 470 работников. Коллективная доза за год 17,36 чел.-Зв.
- лучевая терапия. Представлены данные из 22 стран.

Занято 54 680 работников. Коллективная доза за год 12,73 чел.-Зв;

– ветеринария. Представлены данные из 25 стран. Занято 167 140 работников. Коллективная доза за год 3,12 чел.-Зв.

Для сектора промышленного использования излучения Комитет запросил данные о профессиональном облучении для следующих видов деятельности:

- облучение в промышленности. Представлены данные из 23 стран. Занято 34 620 работников. Коллективная доза за год 12,15 чел.-Зв;
- промышленная радиография. Представлены данные из 38 стран. Занято 60 870 работников. Коллективная доза за год 67,69 чел.-Зв;
- покрытие люминесцирующим веществом. Представлены данные из 5 стран. Занято 1 680 работников. Коллективная доза за год 0,9 чел.-Зв;
- производство радиоизотопов. Представлены данные из 20 стран. Занято 4 470 работников. Коллективная доза за год 3,56 чел.-Зв;
- каротажные исследования скважин. Представлены данные из 20 стран. Занято 11 300 работников. Коллективная доза за год 3,5 чел.-Зв;
- эксплуатация ускорителей. Представлены данные из 11 стран. Занято 9 900 работников. Коллективная доза за год 0,6 чел.-Зв;
- использование промышленных датчиков с ИИИ. Представлены данные из 11 стран. Занято 600 работников. Коллективная доза за год 0,11 чел.-Зв;
- другое промышленное применение ИИИ. Представлены данные из 28 стран. Занято 127 000 работников. Коллективная доза за год 38,0 чел.-Зв.

Оценка воздействия техногенных источников радиации при их использовании в военных целях представлена данными из 9 стран, включая РФ. Занято 80 390 работников. Коллективная доза за год 9,75 чел.-Зв. В РФ занято 15 430 работников. Коллективная доза не представлена.

В отличие от предыдущих отчетов большое внимание уделено воздействию природных ИИИ. Проанализирована информация по четырем профессиональным группам, связанным с воздействием естественных источников излучения:

- космонавты и экипажи самолетов. Представлены данные из 11 стран. Занято 293 130 работников. Коллективная доза за год 737,71 чел.-Зв. Среднегодовая доза 2,69 мЗв. Дозы облучения космонавтов не представлены;
- работники добывающей и перерабатывающей промышленности:
 - угольные шахтеры. Представлены данные из 7 стран. Занято 5 472 000 работников. Коллективная доза за год 8 936,0 чел.-Зв. Среднегодовая доза 1,63 мЗв;
 - работники, добывающие другие полезные ископаемые. Представлены данные из 12 стран. Занято 2 116 000 работников. Коллективная доза за год 5 716,0 чел.-Зв. Среднегодовая доза 2,7 мЗв.
- работники, занятые добычей природного газа и нефти. Представлены данные из 8 стран. Занято 975 000 работников. Коллективная доза за год 204,97 чел.-Зв. Среднегодовая доза 0,21 мЗв;
- облучение радоном на рабочих местах, кроме предприятий по добыче полезных ископаемых. Представлены данные из 4 стран. Занято 550 работников. Коллективная доза за год 1,93 чел.-Зв. Среднегодовая доза 3,52 мЗв.

В этом разделе приведены фактические данные, представленные в Комитет государствами-членами ООН. Эксперты Комитета провели масштабную работу по экстраполяции этих данных на все государства. Основные трудности заключались в том, что:

- критерии отбора работников для наблюдения и регистрации облучения значительно отличаются в разных странах. Некоторые страны проводят мониторинг только облученных работников, в то время как другие включают в свои индивидуальные программы мониторинга и работников, не подвергшихся облучению;
- облучение от радона часто недооценивают, поскольку во многих странах дозу облучения регистрируют только в том случае, если объемная активность радона в воздухе превышает $1\ 000\ \text{Бк}/\text{м}^3$ на рабочих местах;
- наблюдаются серьезные отличия представленной информации в зависимости от уровня экономического развития страны.

На настоящем этапе сбора данных представляется возможным оценить тенденции облучения персонала только для стран с высоким уровнем экономического развития. Попытки рабочей группы экстраполировать полученную методику на страны с низким и средним уровнями экономического развития не привели к успеху. В первую очередь, это можно объяснить низкой эффективностью сбора данных о профессиональном облучении в этих странах. Работу над отчетом планируется завершить в 2021 г.

Документ R.749 «Повторные первичные раки после радиотерапии»

Данный проект был одобрен Комитетом для включения в программу работ на 65-й сессии НКДАР ООН; на 66-й сессии проект получил статус высокоприоритетного. На 68-й сессии НКДАР ООН группа экспертов представила Комитету отчет о выполненной работе.

К работе по четырем направлениям обзора (дозиметрия, радиобиология, онкология и эпидемиология) было привлечено 17 экспертов и четыре рецензента.

Для подготовки литературного обзора доступных научных данных с помощью электронных баз данных PubMed, EMBASE, Web of Science было идентифицировано 3095 статей. После первичного анализа для более детального изучения было отобрано 1708 статей.

Подготовленный отчет был представлен для замечаний, предложений и дополнений членам делегаций НКДАР ООН. В итоге было получено 47 комментариев от представителей 4 стран, в том числе РФ. Из них 43 комментария были приняты в качестве редакторских правок. По четырем комментариям состоялись обсуждения:

- Словосочетание «повторные первичные раки» (second primary cancers, SPC) (официальное определение Национального института рака США) будет последовательно использоваться во всем документе во избежание терминологической путаницы с «вторичным первичным раком» (secondary primary cancer), который означает распространение метастазов.
- В ответ на сомнения относительно дозиметрии, использованной в эпидемиологических исследованиях, было согласовано, что сначала подгруппа авторов, ответственных за раздел обзора «Дозиметрия», выполнит тщательный анализ поглощенных в органах доз облучения, представленных в исследованиях повторных первичных раков после радиотерапии, выбранных для мета-анализа оценок риска по отдельности, и только после их валидации оценки риска, полученные в этих исследованиях, будут включены в мета-анализ.
- Обсуждался вопрос о рисках повторных первичных раков для работников, подвергавшихся профессиональному облучению, которые дополнительно подвергались облучению в ходе радиотерапии. Экспертная группа не смогла найти ни одного опубликованного исследования, в котором была бы выполнена категоризация пациентов,

прошедших радиотерапию, из числа работников, контактирующих с источниками излучений, или из населения.

Следует отметить, что все комментарии и предложения, поступившие от представителей делегации РФ, были приняты экспертной группой проекта.

На следующем этапе экспертная группа приступит к выполнению мета-анализа оценок риска SPC после радиотерапии, представленных в выбранных публикациях. Согласно плану работы в 2022 г., Комитету будет представлен первый черновик документа для обсуждения во время 69-й сессии.

В ходе обсуждений Комитет также дал экспертной группе ряд рекомендаций по подготовке документа: прогнозируемые риски включить в раздел «Радиобиология»; подробно описывать только те механизмы развития эффекта, которые являются специфическими для радиотерапии, а остальные механизмы упоминать кратко, ссылаясь на Приложение С отчета НКДАР ООН 2020 г. «Биологические механизмы, имеющие отношение к прогнозированию рисков раковых заболеваний, развивающихся вследствие облучения в малых дозах с низкой мощностью»; обсудить в документе биомаркеры радиационно-индуцированных раков; быть очень аккуратными при описании использованных величин доз облучения, их мер и неопределенностей.

Комитет и Председатель сессии единогласно одобрили проделанную работу по проекту, подчеркнув ее актуальность и высокий интерес к данной проблеме в связи с увеличением числа методов диагностики и терапии с использованием ИИИ и увеличением продолжительности жизни пациентов после лечения первичного рака. Комитет одобрил начало работы группы экспертов над мета-анализом.

В заключение следует отметить важность документа для РФ в связи с существенным расширением применения радиотерапевтических методов в нашей стране и более длительной выживаемостью пациентов после радиотерапии.

Документ R.750 «Эпидемиологические исследования радиации и рака»

На 68-й сессии НКДАР ООН был детально рассмотрен прогресс в подготовке документа R.750 «Эпидемиологические исследования радиации и рака», который имеет особое значение для решения практических вопросов по обеспечению радиологической защиты населения и персонала. В действующих в Российской Федерации НРБ-99/2009 определено, что величина канцерогенного риска составляет $5,5 \times 10^{-2}\ \text{Зв}^{-1}$. Эта базовая оценка была сделана МКРЗ по результатам крупномасштабных эпидемиологических исследований по выявлению зависимости доза–эффект радиационного канцерогенеза.

На 65-й сессии НКДАР ООН (2018) было принято принципиальное решение о необходимости подготовки документа R.750 и определена рабочая группа. Координатором подготовки сложного документа (риск лейкозов и солидных раков) был назначен Д. Ричардсон (D. Richardson). К настоящему времени был выполнен анализ международных публикаций по теме документа. Из более 700 научных статей к детальному рассмотрению были приняты более 550.

В документе предполагается рассмотреть следующие ключевые проблемы:

- зависимость доза–эффект при низких лучевых нагрузках;
- влияние пола и возраста на радиационный риск;
- взаимодействие радиации и других канцерогенных факторов;
- особенности эпидемиологических исследований методами когорты и случай–контроль;

- анализ полученных данных после публикации предыдущего отчета НКДАР ООН по этой теме в 2006 г.;
- оценка уровня неопределенности канцерогенного риска, используя зависимость доза–эффект;
- проблемы оценки радиационных канцерогенных рисков при внешнем и внутреннем облучении.

Решено, что работа по документу должна быть закончена в 2024 г.

По предложению делегации Российской Федерации предполагается всесторонне рассмотреть эпидемиологические исследования, опубликованные до 2020 г. по проблемам Чернобыля и Южного Урала.

Документ R.751 «Оценка облучения населения природными и иными источниками ионизирующего излучения»

Оценки облучения населения природными и техногенными источниками ионизирующего излучения относятся к числу важных направлений работы Комитета. В 2019 г. Комитет принял решение актуализировать ранее сделанные оценки, которые были опубликованы в 2008 г. Проект был начат в 2020 г. и рассчитан на пять лет. Ведущим автором и координатором экспертной группы является М.И. Балонов (РФ), сама группа состоит из 49 экспертов, представляющих 22 страны, включая Российскую Федерацию, а также наблюдателей из четырех международных организаций (ЕК, МАГАТЭ, АЯЭ/ОЕСР и ВОЗ). Отчет, выход которого запланирован на 2024 г., будет базироваться на результатах анализа литературных данных, опубликованных в период с 2007 по 2022 гг., а также данных за 2007–2020 гг., запрашиваемых напрямую у государств-членов в рамках «Глобального исследования воздействия ионизирующего излучения на население».

На 68-й сессии были рассмотрены результаты первого года работы. Кампания по сбору данных с помощью специально разработанных электронных опросных карт началась 1 марта 2021 г. и продлилась до 30 сентября. Более 100 государств-членов, в том числе Российская Федерация, уже назначили национальных контактных лиц (НКЛ), ответственных за предоставление данных по пяти группам источников облучения: природные источники за исключением радона; радон и торон; сбросы и выбросы предприятий ядерно-топливного цикла; техногенные источники, кроме АЭС; площадки и территории, загрязненные радионуклидами в результате прошлых аварий или инцидентов. В период с марта по май 2021 г. Секретариат НКДАР ООН организовал 11 вебинаров для НКЛ, на которых руководители экспертных групп по каждому направлению представили структуру и порядок заполнения разработанных электронных опросных карт. Кроме того, в конце февраля был проведен предварительный вебинар для НКЛ тринадцати стран, представляющих большую часть населения планеты, с целью сбора комментариев по структуре и наполнению опросных карт. От Российской Федерации было направлено предложение по оптимизации опросника по сбросам и выбросам предприятий ядерно-топливного цикла, отличающегося избыточной детализацией запрашиваемых данных. В дальнейшем подобные комментарии поступили и от других делегаций.

К началу 68-й сессии экспертная группа пересмотрела и обновила методологию обработки данных и оценки доз для каждой категории источников облучения населения, которая базируется, в частности, на трех важных документах, опубликованных Комитетом после выпуска предыдущего отчета по оценке облучения населения в 2008 г. Так, методология оценки доз облучения населения, возникающих в процессе выработки электроэнергии всеми

видами станций, в том числе методология оценки доз за счет радиоактивных сбросов и выбросов, была представлена в отчете 2016 г.; методология оценки доз облучения за счет изотопов радона и их короткоживущих дочерних продуктов распада – в отчете 2019 г.; методология оценки доз в результате аварии на АЭС «Фукусима-1» – в отчете 2021 г.

Наиболее активные дискуссии в ходе заседаний Комитета развернулись по вопросам, касающимся целесообразности проведения новой оценки доз облучения населения за счет воздействия электростанций всех типов, с учетом того, что соответствующий отчет был выпущен всего пять лет назад. Было решено, что сравнение воздействия угольных и атомных электростанций будет проведено в зависимости от результатов анализа новых литературных данных, но, по мнению координатора экспертной группы, полномасштабное сравнение воздействия всех существующих видов электростанций в рамках данного отчета нецелесообразно и потребует отдельного нового проекта.

В ходе дискуссий также возникли серьезные сомнения относительно возможности заполнения опросной карты по объемам производства, особенно по объемам промышленных отходов на предприятиях неурановых отраслей промышленности, использующих сырье и материалы с повышенным содержанием природных радионуклидов, поскольку во многих странах деятельность таких предприятий не регулируется, а единая система учета отходов, не относящихся к РАО, отсутствует. Кроме того, представители нескольких делегаций высказали претензии по поводу нечеткости формулировок в опросной карте по техногенным источникам кроме АЭС. По мнению координатора экспертной группы, использованные формулировки дают возможность государствам-членам опционально предоставить сведения о наиболее приоритетных для них источниках облучения населения и соответствующих дозах.

Дальнейшая работа экспертной группы во многом будет зависеть от того, в каком объеме и какого качества данные будут представлены государствами-членами к 30 сентября 2021 г. Прогресс в реализации проекта, включая результаты анализа литературы за 2011–2015 гг., и текст первого приложения «Критерии качества оценки облучения населения природными и иными источниками ионизирующего излучения» планируется обсудить на 69-й сессии Комитета.

Документ 68/7 «Реализация стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению»

Начиная с 2010 г., НКДАР ООН реализует международный проект по сбору, анализу и распространению данных о профессиональном, природном и медицинском облучении населения. Актуальность данного проекта определяется необходимостью выявления тенденций в изменении облучения населения, на основе которых национальными и международными организациями может проводиться обоснование оценок радиационного риска и приоритетов в организации защиты населения от воздействия ионизирующего излучения. Для решения поставленной задачи Комитет разработал стратегию, которая призвана обеспечить эффективность и устойчивость накопления информации, необходимой для подготовки научных докладов в исследуемой области.

Согласно утвержденному на 59-й сессии НКДАР ООН плану, Комитет ежегодно оценивает прогресс в его реализации и разрабатывает рекомендации по совершенствованию стратегии.

Для создания устойчивого механизма накопления данных и мониторинга изменения доз облучения населения используется три источника информации.

Во-первых, это базы данных таких международных организаций, как ЕК, МАГАТЭ, ВОЗ, МОТ и др. Взаимодействие с ними позволило наладить обмен и распространение информации о медицинском и профессиональном облучении.

Во-вторых, это источники национальной информации, которые формируются на основе предложенных НКДАР ООН опросных карт. Организационно поступление информации в НКДАР ООН осуществляется через назначаемых странами-членами ООН национальных контактных лиц (НКЛ), которые собирают информацию на уровне страны в соответствии с разработанными опросными картами и передают в НКДАР ООН в соответствии с установленными процедурами. Важным условием эффективной деятельности Комитета при реализации проекта по сбору данных является тесное взаимодействие с НКЛ. В 2020 г. Комитетом на регулярной основе были организованы вебинары по разъяснению положений, связанных с заполнением опросных карт, разработанных для оценки облучения населения от источников природного и техногенного облучения. Также впервые было проведено обсуждение проектов опросных карт с целью их оптимизации в соответствии с пожеланиями стран-участниц.

В-третьих, это информационные источники об облучении населения, публикуемые в научной литературе. Для обеспечения гарантированного качества научных оценок Секретариат формирует группы экспертов по соответствующим источникам облучения населения. За 10-летний период осуществления проекта установлено, что основной проблемой его реализации является крайне низкая эффективность системы сбора национальной информации на основе разработанных НКДАР ООН опросных карт.

Данные обстоятельства существенно затрудняют получение надежных оценок и выявления мировых тенденций в изменении облучения населения. Для решения накопившихся проблем в этой области в 2019 г. Комитетом создана специальная рабочая группа, призванная разработать рекомендации по оптимизации сбора и анализа данных от государств-членов ООН на основе стратификации глобальных оценок дозовых нагрузок населения Земли. В ходе деятельности группы был выработан ряд ключевых направлений и решений в исследуемой области, которые были обсуждены на 68-й сессии НКДАР ООН.

Во-первых, Комитету рекомендовано тщательно проработать вопросы о целях и задачах сбора данных и представить разъяснения о преимуществах, получаемых государствами-членами от участия в деятельности по сбору данных. Это позволит НКЛ аргументировать необходимость организации деятельности в своих странах и привлечь адекватные ресурсы.

Во-вторых, предложена новая стратегия оптимизации сбора национальных данных. Она предполагает создание небольших экспертных групп по анализу литературы в различных областях облучения населения. Это даст возможность выделить наиболее значимые пути облучения и сферы производственной деятельности, которые определяют формирование дозовых нагрузок населения. Полученная информация будет использована для конкретизации опросных карт и исключения рассмотрения тех ситуаций облучения, которые вносят минимальный вклад в дозовые нагрузки.

В-третьих, предложено использовать все возможные источники информации и уделить особое внимание применению методов моделирования для оценки доз облучения в тех областях, где собрать фактическую информацию об облучении людей крайне сложно.

Сбор национальных данных является краеугольным камнем стратегии Комитета и будет проводиться на постоянной систематической основе с периодичностью, определяемой интенсивностью развития технологий в различных областях использования источников ионизирующего излучения. В связи с этим на сессии было предложено установить определенный кодекс поведения, который, по крайней мере, морально обязывает страны-члены НКДАР ООН представлять запрашиваемую Комитетом информацию.

Принятие этого кодекса потребует от Российской Федерации выполнения соответствующих обязательств. Для существующей в стране системы сбора указанной информации характерно участие в процессе сбора и накопления данных нескольких ведомств, в частности, Госкорпорации «Росатом», Роспотребнадзора и ФМБА России. Второй особенностью является различие форматов данных, которые аккумулируются в указанных государственных органах и данных, которые запрашиваются НКДАР ООН. Эти особенности требуют совершенствования межведомственного взаимодействия и последующего анализа отечественной информации с целью формирования данных, отвечающих формату опросных карт НКДАР ООН.

На настоящий момент в Российской Федерации создана межведомственная рабочая группа по представлению данных в НКДАР ООН и назначены национальные контактные лица, представляющие разные ведомства, в которых аккумулируется информация об облучении персонала и населения от различных ИИИ. Осуществляется работа по формированию групп технических экспертов по сбору данных в подведомственных организациях. Организованная таким образом межведомственное взаимодействие позволило представить, хотя и не в полном объеме, данные о медицинском и профессиональном облучении, которые были включены в опубликованные и подготовленные к публикации документы НКДАР ООН.

Вместе с тем, возможное принятие кодекса поведения, обязывающего страны-члены НКДАР ООН представлять запрашиваемую информацию, а также долговременный характер стратегии Комитета по совершенствованию сбора данных делают актуальным вопрос о совершенствовании принятой в настоящее время системы межведомственного взаимодействия. Решить этот вопрос на уровне национальных контактных лиц (являющихся сотрудниками научных организаций) не представляется возможным. Такое решение должно быть принято на государственном уровне, предусматривать представление в обязательном порядке различными ведомствами запрашиваемой информации, а также соответствующее финансирование работ.

В заключение необходимо отметить, что научные доклады НКДАР ООН, в которых даются оценки и анализируются тенденции в сфере профессионального, природного и медицинского облучения населения, являются важным фактором в принятии Российской Федерацией решений при формировании основ государственной политики в области радиационной безопасности.

Документ 68/8 «Реализация стратегии информирования общественности и информационно-просветительской деятельности на период 2020 – 2024 гг.»

В ходе заседания рабочей группы на сессии секретарь НКДАР ООН Б. Батанджиева-Меткалф сделала краткий обзор о ходе работы по данному направлению, подчеркнув, что целями реализации стратегии информирования общественности были следующие:

- сделать научные материалы актуальными, точными и доступными для тех, кто в них нуждался, используя форматы, соответствующие запросам;
- повысить информативность и обеспечить более глубокое понимание новых исследований и их результатов, в частности используя средства массовой информации (СМИ);
- обеспечить своевременное реагирование на текущие вопросы, касающиеся радиации, в частности, на любые вопросы, поступающие из СМИ, а также на любой запрос общественности, который может время от времени возникать.

Стратегия информирования общественности на 2020 – 2024 гг. была утверждена Комитетом на 66-й сессии НКДАР ООН (2019 г.). За истекший период был доработан веб-сайт НКДАР ООН, переработаны информационные материалы, и налажено взаимодействие с новостными СМИ и другими заинтересованными сторонами, включая государства-члены НКДАР ООН и международные организации.

Б. Батанджиева-Меткалф отметила определенные успехи на этом направлении, в том числе модернизацию сайта НКДАР ООН и переход на новую версию, который будет осуществлен в этом году. Был выпущен первый информационный бюллетень, на который получены положительные отзывы, и уже в апреле 2021 г. выпущен второй номер информационного бюллетеня, подготовлено три пресс-релиза. Представление отчета о Фукусиме, состоявшееся в онлайн формате 9 марта 2021 г., имело широкий отклик у журналистов, продолжая работу, начатую по взаимодействию с государствами – членами НКДАР ООН и международными организациями.

Секретариат НКДАР ООН продолжает взаимодействовать и информировать постоянные представительства государств – членов НКДАР ООН. Он также активно взаимодействовал с международными организациями, поддерживая или участвуя в различных конференциях и встречах. Секретариат НКДАР ООН уделял пристальное внимание заключению рамочных соглашений с такими ключевыми партнерами, как МАГАТЭ, ЕК, ВОЗ и ИКАО, а также рассматривает в ближайшем будущем заключить соглашения с другими организациями.

По документу 68/8 было представлено 12 комментариев, в том числе из Австралии, Германии и Российской Федерации. Десять были приняты в качестве редакционных изменений, один комментарий требует дальнейшего обсуждения, и один комментарий не был принят.

Комментарии включали в себя следующие положения:

- обновленная брошюра ЮНЕП должна включать более широкий взгляд на риски, связанные с радиацией;
- НКДАР ООН следует более профессионально и на современном уровне осуществлять научное взаимодействие. Это требует привлечения экспертов по коммуникациям при проведении всех информационно-просветительских мероприятий и подготовке отчетов НКДАР ООН;
- использование электронных средств, а также всех соответствующих социальных сетей и средств коммуникации;
- необходимы дальнейшие действия по вовлечению молодого поколения в работу в области радиационной защиты с целью поощрения более широкого участия в работе

НКДАР ООН (включая Агентство по ядерной энергии Организации экономического сотрудничества и развития (АЯЭ ОЭСР);

- распространение научно-популярной информации о радиационных эффектах и научных исследованиях – подготовка и издание специальных книг для детей и школьников.

По данным комментариям была представлена исчерпывающая информация, в частности о том, что пересмотр и обновление брошюры «Радиация: эффекты и источники» запланирован на 2022 г. с участием специальной рабочей группы по эффектам и механизмам (СРГ ЭМ). В настоящее время осуществляется перевод буклета на итальянский, польский языки и язык хинди. Рассматривается вопрос перевода на турецкий и шведский языки. Представитель Аргентины А. Гонсалес особо подчеркнул, что на сегодняшний момент выпуск брошюры является самой успешной акцией Секретариата НКДАР ООН в рамках информационно-просветительской работы, и следующую редакцию брошюры следует выпускать не под логотипом ЮНЕП, а под логотипом НКДАР ООН.

- В сфере коммуникаций к работе был привлечен консультант по связям с общественностью, и планируется дальнейшее его участие в работе в свете планируемых мероприятий в Японии.
- Секретариат продолжает работу по совершенствованию работы сайта и взаимодействия со СМИ и социальными сетями, но эти работы требуют дополнительных человеческих и финансовых ресурсов.
- Привлечение к работе молодых ученых и специалистов в области радиационной защиты является одной из важных тем на ежегодных сессиях НКДАР ООН. Секретариат взаимодействует по данному вопросу с АЯЭ ОЭСР в части участия в курсе АЯЭ «Международная школа по радиологической защите».
- Подготовка образовательного материала для детей и школьников является исключительной хорошей идеей, и Секретариат НКДАР ООН сможет что-то сделать в этом направлении с помощью консультанта по связям с общественностью, скорее всего в 2022 году (в зависимости от наличия ресурсов). В выступлении А. Улановского (МАГАТЭ) было подчеркнуто, что информационно-просветительские материалы для молодой аудитории очень востребованы в государствах-членах, особенно в тех местах, где происходили радиологические инциденты или где население проживает в условиях загрязненной окружающей среды. А. Улановский приветствовал эту инициативу Комитета и проинформировал, что в некоторых государствах уже издается научно-популярная литература для детей и школьников по этой тематике.

На заседании было отмечено, что Секретариат понимает необходимость ведения более активной информационно-просветительской деятельности, для того чтобы охватить не только целевую аудиторию, но и более широкие массы, не имеющие отношения к загрязняемым научным или техническим вопросам, но это может быть достигнуто только при наличии соответствующих знаний, экспертизы и ресурсов, включая финансовые. От России поступило предложение к членам национальных делегаций оказывать всевозможное содействие пропагандисткой деятельности НКДАР ООН на безвозмездной основе, например, размещать на сайтах научных/экспертных организаций, в которых они работают, прямые ссылки на сайт НКДАР ООН.

В заключение было подчеркнуто, что в связи с различными предложениями и необходимостью пересмотра стратегии реализации информирования общественности

и информационно-просветительской деятельности после 2024 г., Секретариат предложил обсудить этот вопрос более подробно на следующей сессии в мае 2022 г. с тем, чтобы первый проект будущей стратегии мог быть представлен Комитету в 2023 г. для последующего одобрения в 2024 г.

Документ 68/9 «Выполнение Программы будущих работ Комитета (2020–2024), включая соображения Специальной рабочей группы по эффектам и механизмам»

Документ о будущей деятельности Комитета представила сотрудник СРГ ЭМ Анна Фридл. Работа по подготовке программы будущей работы Комитета проводится в соответствии с решением 65-й сессии. СРГ ЭМ проанализировала направления деятельности Комитета за последние 20 лет и разработала программу на 2020–2024 гг. Комитет одобрил долгосрочные стратегические направления своей деятельности на 66-й сессии и план на период 2020–2024 гг. на 67-й сессии.

Комитет принял решение на текущей сессии начать в 2021 г. проект по анализу влияния ионизирующих излучений на развитие заболеваний системы кровообращения, а также одобрил подготовленный СРГ ЭМ проект плана по анализу влияния радиации на заболевания нервной системы. Комитет поручил СРГ ЭМ начать разработку новой программы деятельности Комитета на 2025–2029 гг., которая будет обсуждена на 69-й сессии НКДАР ООН.

Несмотря на наличие многих ограничений для применения величин, используемых в радиационной защите, Комитет принял решение использовать эффективную дозу и коллективную эффективную дозу для сопоставления облучения от различных источников и при облу-

чении в различных ситуациях. Комитет рекомендовал в будущих отчетах обосновывать использование эффективной дозы. При описании радиационных эффектов и механизмов в качестве меры воздействия радиации должна использоваться поглощенная доза в соответствующем органе.

Комитет отметил, что сроки исполнения отдельных мероприятий программы 2020 – 2024 гг. будут зависеть от финансирования и ситуации в связи с пандемией COVID-19. Секретариат озвучил предложения по усилению деятельности Комитета в данных условиях. Принимая во внимание высокую эффективность работы СРГ ЭМ по мониторингу актуальных научных направлений деятельности, Комитет продлил полномочия группы на один год.

Заключение

Прошедшая 21 – 25 июня 2021 г. в он-лайн режиме 68-я сессия НКДАР ООН включала обсуждение одного завершающегося в 2021 г. отчета и четырех промежуточных отчетов, программу будущих работ Комитета на 2020 – 2024 гг., информационную и просветительскую деятельность НКДАР ООН, отчет Генеральной Ассамблеи ООН и организационные вопросы деятельности Комитета. По результатам обсуждения принято решение завершить работу по документу R.748 «Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения» в 2021 г. Комитет также инициировал работу по оценке влияния радиации на развитие сердечно-сосудистых заболеваний в 2021 г.

Комитет принял решение продлить полномочия специальных групп по эффектам и механизмам, а также по источникам и облучению на один год. Следующая сессия

Авторы благодарят следующих привлеченных экспертов за консультации по документам НКДАР ООН:
А.М. Библина, А. В. Водоватова, Д.Е. Калинин, И.В. Мильто.

The authors thank the following invited experts for consultations on the UNSCEAR documents:
A.M. Biblina, A.V. Vodovatova, D.E. Kalinkina, I.V. Milto.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 17.07.2021. Принята к публикации: 05.09.2021.

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: 17.07.2021. Accepted for publication: 05.09.2021

О.А. Кочетков, В.Н. Клочков, А.С. Самойлов, Н.К. Шандала, В.Г. Барчуков, С.М. Шинкарев
**ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРАВОВОГО И НОРМАТИВНО-МЕТОДИЧЕСКОГО
РЕГУЛИРОВАНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ**

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

Контактное лицо: Владимир Николаевич Клочков, e-mail: vnklochkov22@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Представить анализ текущего состояния российской правовой и нормативно-методической базы регулирования радиационной безопасности в сопоставлении с современными международными рекомендациями и предложить дальнейшие пути ее совершенствования.

Результаты: Обеспечение радиационной безопасности имеет три уровня – правовой, нормативный и методический. Современная международная система обеспечения радиационной безопасности основана на документах НКДАР ООН, МКРЗ и МАГАТЭ, которые используются в национальных правовых и нормативно-методических системах на добровольной основе.

Накопленный более чем семидесятилетний опыт широкого применения ядерных технологий свидетельствует об их безопасности при штатном функционировании радиационных объектов. Опыт ликвидации радиационных аварий, имевших место в СССР и в России, в том числе самой крупной – Чернобыльской аварии, не оставляет сомнений, что действующая система обеспечения радиационной безопасности эффективна и в чрезвычайных ситуациях.

Вместе с тем, проведенный анализ показывает, что российская законодательная и нормативно-методическая базы основаны на концепциях, стандартах, международных рекомендациях 1990-х годов. Поэтому во многих важных аспектах они не соответствуют современной международной системе радиационной защиты и нуждаются в гармонизации с международными подходами в этой сфере.

Выводы: В первую очередь необходимо разработать новый федеральный закон «О радиационной безопасности в Российской Федерации» и затем на его основе подготовить новые документы федерального уровня – Нормы радиационной безопасности и Основные правила обеспечения радиационной безопасности. На следующем этапе предстоит трудоемкая переработка нормативных документов системы нормирования в области обеспечения радиационной безопасности персонала, населения, пациентов и окружающей среды.

Ключевые слова: радиационная безопасность, регулирование радиационной безопасности, нормативная база, персонал, население

Для цитирования: Кочетков О.А., Клочков В.Н., Самойлов А.С., Шандала Н.К., Барчуков В.Г., Шинкарев С.М. Общие принципы правового и нормативно-методического регулирования радиационной безопасности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 19–26. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-19-26

General Principles of Legal, Standard and Methodical Regulation of Radiation Safety

O.A. Kochetkov, V.N. Klochkov, A.S. Samoylov, N.K. Shandala, V.G. Barchukov, S.M. Shinkarev

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

Contact person: Vladimir Nikolaevich Klochkov, e-mail: atukov40@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To present an analysis of the current state of the Russian legal, standard, and methodical regulatory framework of the radiation safety in comparison with up-to-date international recommendations and to propose further ways to improve it.

Results: Management of the radiation safety has three levels - legal, standard and methodical. The up-to-date international system for management of the radiation safety is based on the documents of the UNSCEAR, ICRP and IAEA, which are used in national legal, standard, and methodical systems on a voluntary basis.

The accumulated more than seventy-five years of experience in the widespread use of nuclear technologies shows its safety. The experience of mitigation of the radiation accidents that took place in the USSR and in Russia, including the largest one - the Chernobyl accident, leaves no doubt that the current system for management of the radiation safety is effective under normal operation of radiation facilities and in emergency situations.

At the same time, the analysis shows that the Russian legal, standard, and methodical regulatory framework is based on the concepts, standards, international recommendations of the 1990s. Therefore, regarding many important aspects, they do not correspond to the up-to-date international radiation protection system and they are needed to be harmonized with international approaches in this area.

Conclusion: First of all, it is necessary to develop a new federal law “On radiation safety in the Russian Federation” and after that, on its basis, to prepare new documents of the federal level: Radiation safety standards and Basic rules for management of the radiation safety. At the next stage, labour-consuming processing of the regulatory documents of the standardization system in the field of management of the radiation safety of workers, public, patients and the environment is needed to be carried out.

Keywords: radiation safety, radiation safety regulation, regulatory framework, workers, public

For citation: Kochetkov OA, Klochkov VN, Samoylov AS, Shandala NK, Barchukov VG, Shinkarev SM. General Principles of Legal, Standard and Methodical Regulation of Radiation Safety. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):19-26. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-19-26

Введение

Философия и практика радиационной безопасности формировались на протяжении многих лет и, в первую очередь, определялись необходимостью обеспечения безопасности при создании ядерного оружия и последующем широкомасштабном развитии ядерных технологий и использовании источников ионизирующего излучения (ИИИ).

Использование ядерной энергии приносит человечеству существенную пользу, но, как и другие опасные факторы, должно находиться под строгим контролем. Во всем мире накоплен значительный опыт обеспечения радиационной безопасности при использовании различных ИИИ, основой которого являются полученные научные знания о действии ионизирующего излучения на человека и другие живые организмы, а также углубленный анализ происшедших в разных странах радиационных аварий и происшествий.

Советский Союз и впоследствии Россия, входят в число мировых лидеров в области использования ядерной энергии, внесших значительный вклад в развитие основ и в создание правовой и нормативной базы регулирования радиационной безопасности. Действующее в настоящее время российское законодательство и нормативно-методическая база были созданы в 1990-е годы на основе общепризнанных в то время международных подходов и решений, что позволило обеспечить в России безопасное развитие ядерной энергетики и других ядерных технологий.

Однако за последние три десятилетия международная система обеспечения радиационной безопасности персонала, населения и окружающей среды продолжила свое развитие. Обновленная философия радиационной защиты, опубликованная в 2007 г. в 103-ей Публикации МКРЗ [2], и международные основные нормы безопасности МАГАТЭ [8], выпущенные в 2014 г., совместно с последовавшими Публикациями МКРЗ и нормами и руководствами МАГАТЭ развили и конкретизировали многие новые в радиационной защите концепции и положения, которые, в свою очередь, уже внесли в свои национальные стандарты радиационной безопасности многие страны мира. Цель данной статьи – представить анализ текущего состояния российской правовой и нормативно-методической базы регулирования радиационной безопасности в сопоставлении с современными международными рекомендациями и предложить дальнейшие пути ее совершенствования.

Обеспечение радиационной безопасности имеет три уровня, на каждом из которых используются свои механизмы ограничения облучения человека. При этом необходимо учитывать, что ИИИ объективно существуют в природе, и самый значимый из них – природный фон, невозможно регулировать. Также нужно очень обдуманно регулировать медицинское диагностическое облучение, которое, хотя и вносит значительный вклад в облучение людей, но при этом приносит неопределимую пользу за счет постановки точных диагнозов. Поэтому механизмы регулирования на каждом уровне должны учитывать объективные законы природы, а также необходимость проведения оптимизационных процедур при использовании ИИИ.

Наивысшим является **правовой уровень** регулирования, устанавливающий общие юридические процедуры и требования обеспечения радиационной безопасности ИИИ и радиационной безопасности человека. Правовые механизмы регулирования основаны на общих законах жизни человеческого общества и оперируют такими понятиями как полномочия, права, обязанности, ответственность. Правовые механизмы регулирования не вторгаются в процессы, определяемые физическими, химическими, биологическими и другими объективными законами природы.

На следующем этапе, установив основные правовые критерии и механизмы обеспечения радиационной безопасности человека, можно переходить ко второму уровню регулирования – **нормативному**. Регулирование на этом уровне основано на объективно существующих законах природы и осуществляется путем установления предельных или рекомендуемых значений различных вредных и опасных факторов, воздействующих на человека, с учетом вероятности нарушения здоровья, возникновения заболевания или гибели человека при их воздействии. Объектами нормативного регулирования являются ИИИ, человек, природная среда, а также виды деятельности и используемые технологии.

Третьим важным уровнем регулирования является **методический** уровень, который направлен на количественное измерение параметров излучения, испускаемого ИИИ, определение степени вредного воздействия ионизирующего излучения на человека, установление приемлемости тех или иных технологий при заданных ограничениях облучения человека и радиационного воздействия на природную среду, а также на обоснование мер защиты человека от вредного воздействия ионизирующего излучения.

Современный международный опыт регулирования радиационной безопасности

Исходную информацию и методологию, необходимые для осуществления процесса регулирования радиационной безопасности, на международном уровне обеспечивают три наиболее авторитетные организации:

1. Научный комитет по действию атомной радиации Организации объединенных наций (**НКДАР ООН**) с 1955 г. накапливает и систематизирует информацию по уровням облучения персонала и населения в мире, по радиационным эффектам, проявляющимся в виде заболеваний (в том числе генетических заболеваний у потомства) различной степени тяжести, вызванных воздействием ионизирующего излучения, а также по радиационным рискам.
2. На основании отчетов НКДАР ООН, содержащих систематизированные массивы фактического материала, Международная комиссия по радиологической защите (**МКРЗ**) разрабатывает философию радиационной защиты, в том числе устанавливает обязательные или рекомендуемые уровни ограничения облучения человека. МКРЗ образована в 1928 г., и в течение уже почти ста лет является мозговым центром в области радиационной безопасности. Она является независимой международной организацией и не имеет формального права навязывать свои предложения кому-либо, однако практическое законодательство в большинстве стран в основном следует ее рекомендациям. В рекомендациях МКРЗ изложены требования к ИИИ в плане обеспечения строгого контроля и предотвращения выхода источника из-под контроля, а также к процедуре выполнения мероприятий по защите человека и окружающей среды от радиационного воздействия.
3. На основании рекомендаций МКРЗ Международное агентство по атомной энергии (**МАГАТЭ**), образованное в 1957 г., формирует комплекс требований к источнику и обеспечению контроля над ним. Особое внимание уделяется радиационной аварии как наиболее опасному виду потери контроля над источником. Это обусловлено тем, что безопасность ядерных технологий хорошо проработана и обеспечивается при нормальном течении всех технологических процессов. Наибольшую опасность представляет выход источника

из-под контроля, в результате чего его воздействие на окружающие объекты может выйти за пределы установленных нормативов. МАГАТЭ не устанавливает законы и обязательные для исполнения требования, но проводит постоянно практическую работу по заключению международных конвенций и контролю за их соблюдением.

Целью деятельности перечисленных выше международных организаций является разработка рекомендаций по формированию научно обоснованной правовой основы для осуществления деятельности, связанной с использованием ядерной энергии и ионизирующих излучений так, чтобы надлежащим образом обеспечивалась защита человека и окружающей среды.

В международной практике эта цель реализуется в подготовке международных конвенций, которые заинтересованные государства принимают, ратифицируют и выполняют. К настоящему моменту действуют 7 основных международных конвенций в области обеспечения радиационной безопасности, к которым присоединилась Российская Федерация:

- Венская конвенция о гражданской ответственности за ядерный ущерб (1963 г.)
- Конвенция о физической защите ядерного материала (1980 г.)
- Конвенция об оперативном оповещении о ядерной аварии (1986 г.)
- Конвенция о помощи в случае ядерной аварии или радиационной аварийной ситуации (1986 г.)
- Конвенция о ядерной безопасности (1994 г.)
- Объединенная конвенция о безопасности обращения с отработанным ядерным топливом и о безопасности обращения с радиоактивными отходами (1997 г.)
- Международная конвенция о борьбе с актами ядерного терроризма (2005 г.)

Перечисленные конвенции подчеркивают, что международное сообщество в области обеспечения радиационной безопасности наибольшее внимание уделяет проблеме вероятных радиационных аварий как с целью их предотвращения, так и проведения рациональных и скоординированных действий в случае радиационной аварии с выбросом радиоактивных веществ в окружающую среду.

Основные направления правового обеспечения радиационной безопасности хорошо развиты на международном уровне экспертами МАГАТЭ и используются в законодательной системе различных стран на добровольной основе. Большую известность получил изданный под эгидой МАГАТЭ «Справочник по атомному праву» [1].

Согласно этому справочнику, особенность законодательства в области обеспечения радиационной безопасности заключается в следующем [1]:

- 1) Как совокупность специальных юридических норм атомное право признается в качестве части общего национального законодательства, и в то же самое время оно состоит из различных правил, наличия которых требует особый характер ядерных технологий.
- 2) Как элемент регулирования оно включает подход, основанный на рассмотрении риска и пользы, который является центральным в атомном законодательстве, регулирующем деятельность, создающую определенные опасности и обеспечивающую преимущества в социально-экономическом развитии.
- 3) Как и в случае всех других правовых режимов, специальные юридические нормы касаются поведения юридических лиц, включая коммерческие, академические, научные и государственные организации, а также отдельных физических лиц.

4) Атомное право сфокусировано на радиоактивности, образующейся в результате использования делящегося материала или ионизирующих излучений, как на определяющей характеристике, обуславливающей применение особого правового режима.

Международные подходы к формированию атомного права предусматривают формирование трехуровневой системы обеспечения радиационной безопасности:

Первый уровень – правовой (конституционный, законодательный), устанавливает базовую правовую структуру, регулирующую все соответствующие отношения в государстве. На этом уровне парламентом принимаются конкретные законы для формирования необходимых органов и принятия мер, касающихся широкого круга деятельности, которая затрагивает национальные интересы.

Второй уровень составляют регулирующие правила, то есть детальные и часто технические правила, используемые для контроля или регулирования деятельности, определяемой законодательными актами. Вследствие особого характера такие правила обычно разрабатываются экспертными органами (в том числе органами, назначаемыми в качестве регулирующих органов), уполномоченными осуществлять надзор за конкретными сферами национальных интересов, и публикуются в рамках национальной нормативной базы.

На **третьем уровне** создается система не имеющих обязательной силы руководящих документов, которые содержат рекомендации, предназначенные для оказания помощи лицам и организациям в соблюдении юридически закрепленных требований.

На международном уровне сформулированы основные принципы обеспечения радиационной безопасности [1]:

1. **Принцип безопасности**, который включает аспекты предотвращения возможного ущерба от использования ядерных технологий, аспект защиты для сохранения здоровья людей и окружающей среды и аспект «предосторожности», предполагающий предотвращение предполагаемого ущерба. Правовые ограничения, которые не могут быть обоснованы риском, создаваемым данной деятельностью, могут считаться чрезмерно ограничивающими права лиц или организаций, осуществляющих эту деятельность.
2. **Принцип сохранности**: предотвращение попадания источников ионизирующего излучения в категорию утерянных (бесхозных), а также предотвращение попадания источников в руки террористических или преступных групп.
3. **Принцип ответственности**: оператор или лицензиат должен обеспечить, чтобы осуществляемая ими деятельность удовлетворяла действующим требованиям, касающимся безопасности человека и охраны окружающей среды.
4. **Принцип разрешения**: в большинстве национальных правовых систем деятельность, конкретно не запрещенная законом, рассматривается в качестве деятельности, которую лица могут свободно осуществлять без необходимости получения официального разрешения. Т.е. действует принцип: что не запрещено, то разрешено. В атомной отрасли с учетом особых рисков, связанных с ядерными технологиями, правовые документы обычно требуют, чтобы в отношении деятельности, связанной с делящимся материалом и радиоизотопами, было получено предварительное разрешение. Т.е. действует принцип: что не разрешено, то запрещено.
5. **Принцип непрерывного контроля**: регулирующий орган должен сохранять за собой постоянное право контролировать данную деятельность таким образом,

- чтобы быть уверенным в том, что она осуществляется безопасно и надежно, а также в соответствии с условиями официально оформленного разрешения.
6. **Принцип компенсации:** поскольку предупредительные меры не могут полностью исключить возможность причинения такого ущерба, атомное право требует, чтобы государства принимали меры по обеспечению адекватной компенсации в случае радиационной аварии.
 7. **Принцип устойчивого развития:** необходимо, чтобы нынешнее поколение делало всё возможное для обеспечения долгосрочной безопасности, не исключая при этом выбора вариантов для будущих поколений и не полагаясь чрезмерно на долгосрочные прогнозы, которые вряд ли будут точными в случае значительных временных периодов.
 8. **Принцип соблюдения:** территория государства не должна использоваться таким образом, чтобы причинять ущерб на территории другого государства, и что, следовательно, требуются меры контроля.
 9. **Принцип независимости:** необходимо создание регулирующего органа, решения которого по вопросам безопасности не подлежат вмешательству со стороны субъектов, которые участвуют в деятельности по развитию использования или содействия применению атомной энергии
 10. **Принцип открытости:** необходимо, чтобы органы, участвующие в развитии, применении и регулировании использования атомной энергии, предоставляли всю соответствующую информацию о том, как используется атомная энергия, особенно в том, что касается инцидентов и аномальных событий, которые могут оказывать воздействие на здоровье людей, безопасность и окружающую среду.
 11. **Принцип международного сотрудничества** обуславливает необходимость того, чтобы пользователи ядерных технологий и органы, регулирующие атомную деятельность, поддерживали тесные связи с партнерами в других государствах и в соответствующих международных организациях.

Новые подходы к регулированию радиационной безопасности

Правовые и нормативные основы обеспечения радиационной безопасности были заложены в начале 20-го века, когда в условиях бурного развития ядерной физики, изучения и практического применения ионизирующих излучений были достоверно установлены факты вредного воздействия излучения на живые организмы. К концу 20-го века на международном уровне была создана фундаментальная система правовых и нормативных документов в области обеспечения радиационной безопасности, на основании которых была выстроена система регулирования радиационной безопасности в России. В 1990-е годы в России были введены в действие Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения», Нормы радиационной безопасности НРБ-96 и НРБ-99, Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99 и другие подзаконные нормативные акты, которые сформировали современную на тот момент правовую и нормативную основу обеспечения радиационной безопасности.

Однако в 21-ом веке подходы к обеспечению радиационной безопасности существенно реформировали новые документы МКРЗ. Эти изменения начались с Публикации 103 МКРЗ «Рекомендации Международной комиссии по радиологической защите 2007 года» [2], которая внесла несколько существенных усовершенствований в практику радиационной защиты. Из них в пра-

вовом аспекте наиболее значимым является «разработка подходов к созданию рамочной системы радиационной защиты для того, чтобы показать достаточность в обеспечении радиационной защиты живой природы». Если ранее МКРЗ ограничивала свою деятельность только защитой среды обитания человека, то теперь она признала необходимым направить усилия на поддержание биологического разнообразия, чтобы обеспечить защиту природной среды и ее естественных обитателей, сообществ и экосистем. Т.е., начиная с Публикации 103, МКРЗ предложила перейти от принципа «если защищен человек, значит защищена и окружающая среда» к необходимости, кроме защиты человека, обеспечить защиту живой природы для сохранения биологического разнообразия. Была показана необходимость разработки научно обоснованной единой концепции для оценки соотношений между облучением и дозой, между дозой и эффектом, а также последствиями таких эффектов для видов живой природы, отличных от человека. При этом МКРЗ подчеркнула, что, «преследуя эти цели, не следует терять здравый смысл».

Новые подходы МКРЗ к защите живой природы в дальнейшем были развиты в Публикациях 108, 114, 124, 136 [3–6].

Рекомендации МКРЗ были реализованы в новых стандартах МАГАТЭ, в том числе в базовых документах [7, 8].

В начале 2000-х гг. МАГАТЭ начало модернизировать концепцию обеспечения готовности и аварийного реагирования в случае радиационной аварии. Начало модернизации было положено в 2002 г. изданием Руководства по безопасности [9]. Затем были опубликованы очень важные документы, определяющие опасные количества радиоактивного вещества (D-величины) [10], критерии обеспечения готовности и реагирования [11], меры по защите населения в случае радиационной аварии [12]. Модернизация концепции аварийного реагирования была завершена изданием в 2015 г. седьмой части общих требований по безопасности «Готовность и реагирование в случае ядерной или радиологической аварийной ситуации» [13].

Однако следует констатировать, что все указанные выше новые международные подходы к регулированию радиационной безопасности в настоящий момент не реализованы в российской правовой и нормативной базе.

Законодательная система в области радиационной безопасности в России

Правовой уровень регулирования радиационной безопасности в части требований к объектам использования атомной энергии реализован в Федеральном законе от 21.11.1995 № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии» (последние изменения внесены 30.04.2021). Этот закон установил принципы и задачи правового регулирования в области использования атомной энергии, вопросы собственности на ядерные материалы, ядерные установки, пункты хранения, радиационные источники и радиоактивные вещества, порядок разработки норм и правил в области использования атомной энергии, полномочия различных органов исполнительной власти в области использования атомной энергии, принципы государственного управления использованием атомной энергии и другие вопросы правового регулирования деятельности различных организаций в области использования атомной энергии.

Федеральный закон от 21.11.1995 № 170-ФЗ лишь косвенно касается проблемы облучения человека – в части допуска лиц к работе в условиях воздействия ионизирующих излучений. Проблему защиты окружающей среды этот закон затрагивает в части организации мониторинга радиационной обстановки на территории Российской Федерации.

Федеральный закон от 10.01.2002 № 7-ФЗ «Об охране окружающей среды» (последние изменения внесены 02.07.2021) устанавливает требования в области охраны окружающей среды при размещении, проектировании, строительстве, реконструкции, вводе в эксплуатацию, эксплуатации и выводе из эксплуатации объектов энергетики и объектов использования атомной энергии, но без какой-либо конкретизации принципов обеспечения охраны окружающей среды. В этом законе не предусмотрена охрана видов живой природы, отличных от человека, как это сформулировано в указанных выше Публикациях МКРЗ.

Обеспечение радиационной безопасности человека в России относится к области санитарно-эпидемиологического регулирования, законодательной основой которого является Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (последние изменения внесены 02.07.2021). Этот закон направлен на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения как одного из основных условий реализации конституционных прав граждан на охрану здоровья и благоприятную окружающую среду. Закон устанавливает понятие социально-гигиенического мониторинга как государственной системы наблюдений за состоянием здоровья населения и среды обитания, их анализа, оценки и прогноза, а также определения причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием факторов среды обитания. Также установлены основные виды документов, регулирующих обеспечение безопасных условий для человека: гигиенические нормативы, санитарно-эпидемиологические требования, санитарные правила.

Однако Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ является рамочным и не устанавливает конкретных требований по обеспечению радиационной безопасности. Об этом сказано в п. 4 статьи 27: «Отношения, возникающие в области обеспечения радиационной безопасности населения и безопасности работ с источниками ионизирующих излучений, устанавливаются законодательством Российской Федерации». Также в Федеральном законе от 30.03.1999 № 52-ФЗ установлены лишь общие требования по регулированию химических и биологических факторов опасности.

Положения Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ применительно к области радиационной безопасности реализованы в Федеральном законе от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» (последние изменения внесены 11.06.2021). Его положения и недостатки подробно проанализированы в ряде публикаций [14-16]. Обобщая материалы, изложенные в этих публикациях, можно сделать вывод о том, что в этом законе перемешаны правовой и нормативный уровень регулирования радиационной безопасности. Так, наряду с правовыми положениями установлены нормативы пределов дозы, причем, только для отдельных частных случаев. И в то же время в законе недостаточно проработаны требования по обеспечению радиационной безопасности к организациям, использующим ионизирующие излучения.

Серьезно отличаются от современного мирового уровня подходы к обеспечению радиационной безопасности при радиационной аварии, изложенные в главе V Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ. Особенно большие вопросы и разночтения вызывают установленные в законе пределы доз различных видов облучения и порядок регулирования планируемого повышенного облучения специалистов аварийно-спасательных формирований, привлекаемых для ликвидации последствий радиационной аварии.

Указанные недостатки Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ и подзаконных нормативных актов, принятых в его развитие, вполне понятны, потому что они в своей основе применяют философию, концепции и стандарты, сформулированные в Публикации 60 МКРЗ (1991 г) и основных стандартах безопасности МАГАТЭ (1996 г.). Поэтому в настоящее время создалась ситуация, когда российские документы, регулирующие радиационную безопасность персонала, населения и охрану окружающей среды, не соответствуют современной международной системе радиационной защиты и нуждаются в обновлении.

В опубликованной в декабре 2021 г. статье [17] нами обоснована необходимость разработки нового Федерального закона «О радиационной безопасности в Российской Федерации» как одного из триады законов, конкретизирующих общие санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению химической, радиационной и биологической безопасности.

С учетом представленных выше международных подходов к формированию атомного права в новом российском законе, регулирующем радиационную безопасность, должны быть взяты за основу современные представления в области обеспечения радиационной безопасности. Закон должен содержать следующие основные структурные элементы:

- а) Сфера действия закона и основные понятия.
- б) Общая система обеспечения радиационной безопасности в России.
- в) Полномочия различных уровней государственной власти и управления.
- г) Особенности лицензирования деятельности в области использования атомной энергии, ядерных технологий и других ИИИ. Полномочия и ответственность организации, получившей лицензию, за обеспечение безопасности.
- д) Радиационно-гигиенический и экологический мониторинг.
- е) Обеспечение радиационной безопасности человека в ситуациях планируемого, аварийного и существующего облучения. Особенности обеспечения радиационной безопасности пациентов при проведении медицинских процедур с использованием ИИИ. Общие критерии для формирования нормативного уровня регулирования.
- ж) Права и обязанности граждан и общественных объединений в области обеспечения радиационной безопасности.
- з) Ответственность за невыполнение требований по обеспечению радиационной безопасности.

Очень важным является вопрос, как от правовых положений, изложенных в законе, перейти к построению системы нормативного регулирования радиационной безопасности. Для этого необходимо, сформировав на законодательном уровне цели и задачи обеспечения радиационной безопасности человека, установить целевой показатель: до какого предела целесообразно ограничить радиационное воздействие. При этом нужно учитывать существование на Земле природного радиационного фона, который приводит к значительному облучению, а также другие факторы, вредно влияющие на жизнь людей, в том числе условия труда на производствах, не связанных с воздействием радиации.

Поэтому очень важно законодательным путем установить пределы, до которых считается оправданным ограничение облучения людей как за счет профессиональной деятельности, так и в ситуациях существующего и аварийного облучения. Наиболее приемлемой методо-

логией для принятия таких решений является оценка риска неблагоприятных последствий от различных видов вредного и опасного (радиационного и нерадиационного) воздействия на человека. Такой подход позволяет получить оценку вреда и опасности различных областей человеческой деятельности в сопоставимых единицах (показателях риска) и обосновать целевые показатели для установления нормативов, ограничивающих вредное воздействие на человека.

Но при этом нельзя забывать о неадекватно настроенном отношении людей к радиационному фактору: известно, какую поддержку населения различных стран вызывает отказ от атомной энергетики из-за ее потенциального вреда. Но многие из протестующих против атомных станций считают вполне допустимыми другие, гораздо более опасные и вредные виды человеческой деятельности и не протестуют, например, против развития автомобильного транспорта, сопряженного с гораздо большей вероятностью получения травм и гибели в автомобильных авариях. Эту психологическую особенность общественного мнения нельзя не учитывать.

Таким образом, именно законодательное установление приемлемого риска, связанного с радиационным воздействием, является «мостиком» для перехода от правового уровня к системе нормативного регулирования радиационной безопасности.

Нормативное регулирование радиационной безопасности

Второй уровень регулирования – нормативный. Он направлен на регулирование безопасности ИИИ (техническое направление) и на снижение облучения человека (санитарно-эпидемиологическое направление).

Законодательную основу технического направления регулирования радиационной безопасности ИИИ обеспечивают Федеральный закон от 21.11.1995 № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии», а также отдельные положения Федерального закона от 01.12.2007 № 317-ФЗ «О Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» и Федерального закона Российской Федерации от 11.07.2011 № 190-ФЗ «Об обращении с радиоактивными отходами и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».

База нормативных документов для регулирования радиационной безопасности разработана ведущим центром научно-технической поддержки в системе Ростехнадзора – ФГУ «Научно-технический центр по ядерной и радиационной безопасности» (НТЦ ЯРБ). Она включает в настоящее время более 100 федеральных норм и правил (от НП-001 до НП-109). Нормативные документы имеют весомую поддержку в виде документов методического и рекомендательного уровня – более 160 Руководств по безопасности (от РБ-001 до РБ-167), свыше 10 методических рекомендаций. Документы Ростехнадзора регулярно обновляются и пересматриваются с привлечением компетентных специалистов различных ведомств.

Законодательную основу санитарно-гигиенического направления регулирования радиационной безопасности, как указано выше, должен создавать закон «О радиационной безопасности в Российской Федерации».

В качестве основных подзаконных актов, устанавливающих общефедеральные нормативы, должны быть Нормы радиационной безопасности и Основные правила обеспечения радиационной безопасности, которые с учетом их общефедерального значения должны утверждаться правительством Российской Федерации.

В Нормативах радиационной безопасности должны быть представлены все нормативы, необходимые для осуществления практических мер по обеспечению радиационной безопасности человека.

В Основных правилах обеспечения радиационной безопасности должны быть представлены процедуры принятия решений, осуществления радиационного контроля и практических мер по защите человека от ионизирующего излучения, в том числе и от внутреннего облучения от радиоактивных веществ, поступивших в организм человека.

Следует уделить внимание переработке устаревшей базы документов санитарно-эпидемиологического нормирования (санитарные правила – СП, санитарные правила и нормы – СанПиН). По нашим оценкам, из примерно 50 действующих в настоящее время документов только 5 документов действуют менее 6 лет, что согласуется с требованиями Федерального закона от 31.07.2020 № 247-ФЗ «Об обязательных требованиях в Российской Федерации» (статья 3, п. 4 – срок действия документа не может превышать шесть лет со дня его вступления в силу). Остальные документы не обновлялись более 6 лет (отдельные документы более 15 лет).

Однако все документы санитарно-эпидемиологического нормирования в области радиационной безопасности продолжают действовать, поскольку Постановлением Правительства Российской Федерации от 31.12.2020 № 2467 (с последующими изменениями) они выведены из-под действия статьи 15 Федерального закона от 31.07.2020 № 247-ФЗ, ограничивающей действие всех нормативных документов до 01.01.2021. Поэтому после вступления в действие нового Федерального закона «О радиационной безопасности в Российской Федерации», новых Норм радиационной безопасности и новых Основных правил обеспечения радиационной безопасности предстоит разработка обновленных редакций санитарных правил, регулирующих радиационную безопасность персонала, населения, пациентов и окружающей среды, соответствующую современной международной системе обеспечения радиационной безопасности.

Методический уровень регулирования радиационной безопасности

Методический уровень регулирования радиационной безопасности персонала, населения, пациентов реализуется путем принятия документов санитарно-эпидемиологического нормирования в виде методических указаний, рекомендаций, руководств и др. Особенностью системы санитарно-эпидемиологического нормирования в Российской Федерации является наличие двух практически независимых структур, осуществляющих разработку, утверждение и введение в действие методических документов в сфере своих полномочий:

- Роспотребнадзор, отвечающий за методическое обеспечение радиационной безопасности населения, персонала и пациентов медицинских учреждений, а также персонала отраслей промышленности, не относящихся к объектам использования атомной энергии.
- ФМБА России, отвечающее за методическое обеспечение радиационной безопасности персонала организаций и населения территорий, перечень которых утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 21.08.2006 № 1156-р «Об утверждении перечня организаций и перечня территорий, подлежащих обслуживанию ФМБА России».

Такое разделение полномочий сложилось исторически, и оно отражает особенности регулирования радиа-

ционной безопасности в принципиально отличающихся сферах деятельности: повседневная деятельность (медицина, наука, промышленность, природные радионуклиды и т.п.), характеризующаяся сравнительно низкой радиоактивностью материалов, и обращение с ИИИ в атомной отрасли, где имеет место обращение с высоко-радиоактивными средами и где вероятны тяжелые радиационные аварии.

Однако эти сферы деятельности не изолированы друг от друга, поэтому методические подходы к обеспечению радиационной безопасности должны координироваться. Но, к сожалению, Роспотребнадзор и ФМБА России осуществляют разработку и утверждение методических документов в области радиационной безопасности независимо друг от друга и без должной координации. Общая структура методической базы отсутствует, не существует официального реестра методических документов.

Поэтому следующим этапом после формирования системы санитарных правил должно явиться создание системы методических документов, официального реестра и электронной базы актуальных текстов этих документов, в которые должны заноситься все документы, утвержденные Роспотребнадзором, ФМБА России и другими уполномоченными организациями, в сфере предоставленных им полномочий.

Заключение

Накопленный более чем семидесятилетний опыт широкого применения ядерных технологий свидетельствует об их безопасности при штатном функционировании радиационных объектов. Опыт ликвидации радиационных аварий, имевших место в СССР и в России, в том числе самой крупной – Чернобыльской аварии, не оставляет сомнений, что действующая система обеспечения радиационной безопасности эффективна и в чрезвычайных ситуациях.

Однако российская законодательная и нормативно-методическая базы, основанные на концепциях, стандартах и международных рекомендациях 1990-х годов, во многих важных аспектах не соответствуют современной международной системе радиационной защиты и нуждаются в гармонизации с международными рекомендациями в этой сфере.

В первую очередь необходимо разработать новый Федеральный закон «О радиационной безопасности в Российской Федерации» и затем на его основе подготовить новые документы федерального уровня: Нормы радиационной безопасности и Основные правила обеспечения радиационной безопасности. На следующем этапе наиболее трудоемкой будет переработка нормативных документов системы нормирования в области обеспечения радиационной безопасности персонала, населения, пациентов и окружающей среды.

Авторы выражают благодарность А.П. Панфилову за ценные замечания и предложения по данной статье.
The authors are grateful to A.P. Panfilov for valuable comments and suggestions on this article.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Справочник по ядерному праву. Имплементирующее законодательство. Карлтон Стойбер, Абдельмаджид Шерф, Вольфрам Тонхаузер, Мария де Лурдес Вес Кармона. МАГАТЭ, Вена, 2010, STI/PUB/1456. ISBN 978–92–0–204210–0.
2. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер с англ. Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. ISBN 978-5-9900350-6-5.
3. ICRP, 2008. Environmental Protection - the Concept and Use of Reference Animals and Plants. ICRP Publication 108. Ann. ICRP 38 (4-6).
4. ICRP, 2009. Environmental Protection: Transfer Parameters for Reference Animals and Plants. ICRP Publication 114, Ann. ICRP 39(6).
5. ICRP, 2014. Protection of the Environment under Different Exposure Situations. ICRP Publication 124. Ann. ICRP 43(1).
6. ICRP, 2017. Dose coefficients for nonhuman biota environmentally exposed to radiation. ICRP Publication 136. Ann. ICRP 46(2).
7. Серия норм МАГАТЭ по безопасности № SF-1. основополагающие принципы безопасности. Основы безопасности. МАГАТЭ, Вена, 2007. STI/PUB/1273. ISBN 978–92–0–408607–2. ISSN 1020–5845.
8. 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. ISSN 1020–5845.
9. Готовность и реагирование в случае ядерной или радиационной аварийной ситуации. Руководство по безопасности. МАГАТЭ, Вена, 2004. STI/PUB/1133. ISBN 92–0–410204–7. ISSN 1020–5845.
10. Аварийная готовность и реагирование. Опасные количества радиоактивного материала (D-величины). МАГАТЭ, Вена, 2010. EPR-D-VALUES 2006.
11. Серия норм МАГАТЭ по безопасности № GSG-2. Критерии для использования при обеспечении готовности и реагирования в случае ядерной или радиологической аварийной ситуации. Общее руководство по безопасности. МАГАТЭ, Вена, 2012. STI/PUB/1467. ISBN 978–92–0–424810–4. ISSN 1020–525X.
12. Меры по защите населения в случае тяжелой аварийной ситуации на легководном реакторе. МАГАТЭ, Вена, 2015. IAEA EPR-NPP-PPA, 2013.
13. Серия норм безопасности МАГАТЭ, № GSR Part 7. Готовность и реагирование в случае ядерной или радиологической аварийной ситуации. Общие требования безопасности. МАГАТЭ, Вена, 2016. STI/PUB/1708. ISBN 978–92–0–408916–5. ISSN 1020–5845.
14. Ведерникова М.В., Линге М.В., Панченко С.В., Стрижова С.В., Супатаева О.А., Уткин С.С. 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, № ИБРАЕ-2020-03). — М.: ИБРАЭ РАН, 2020. — 22 с. — ISBN 978-5-6041296-5-4.
15. Шинкарев С.М., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Барчуков В.Г. К дискуссии о внесении изменений в Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения». Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Том 65. № 3. С. 77–78. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-77-78.
16. Губин А.Т., Сакович В.А. О некоторых концептуальных вопросах изменения ФЗ «О радиационной безопасности населения». Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020, Т. 65, № 6, с. 83-84. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-6-83-84.
17. 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.

REFERENCES

1. Handbook on nuclear law: implementing legislation / Carlton Stoiber, Abdelmadjid Cherf, Wolfram Tonhauser, Maria de Lourdes Vez Carmona. – Vienna: IAEA, 2010. STI/PUB/1456. ISBN 978–92–0–103910–1.
2. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).
3. ICRP, 2008. Environmental Protection - the Concept and Use of Reference Animals and Plants. ICRP Publication 108. Ann. ICRP 38 (4-6).
4. ICRP, 2009. Environmental Protection: Transfer Parameters for Reference Animals and Plants. ICRP Publication 114, Ann. ICRP 39(6).
5. ICRP, 2014. Protection of the Environment under Different Exposure Situations. ICRP Publication 124. Ann. ICRP 43(1).
6. ICRP, 2017. Dose coefficients for nonhuman biota environmentally exposed to radiation. ICRP Publication 136. Ann. ICRP 46(2).
7. IAEA Safety Standards Series No. SF-1. Fundamental Safety Principles: Safety Fundamentals. – Vienna: IAEA, 2006. STI/PUB/1273. ISSN 1020-525X. ISBN 92–0–110706–4.
8. IAEA 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. ISSN 1020–525X. ISBN 978–92–0–135310–8.
9. Safety standards series no. GS-R-2. Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency: Safety Guide. Vienna: IAEA, 2002. ISSN 1020–525X. STI/PUB/1133. ISBN 92–0–116702–4.
10. Dangerous Quantities of Radioactive Material (D-Values). IAEA, Vienna, 2006. IAEA-EPR-D-Values 2006.
11. IAEA Safety Standards Series No. GSG-2. Criteria for use in Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency. General Safety Guide. IAEA, Vienna, 2011. STI/PUB/1467. ISSN 1020–525X. ISBN 978–92–0–107410–2.
12. Actions to Protect the Public in an Emergency due to Severe Conditions at a Light Water Reactor. IAEA, Vienna, 2013. IAEA-EPR. IAEA EPR-NPP-PPA, 2013.
13. IAEA Safety Standards Series, no. GSR part 7. Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency: General Safety Requirements. – Vienna: IAEA, 2015. ISSN 1020–525X. STI/PUB/1708. ISBN 978–92–0–105715–0.
14. Vedernikova MV, Linge II, Panchenko SV, Strizhova SV, Supotaeva 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, № IBRAE-2020-03). Moscow: Nuclear Safety Institute RAS, 2020. 22 p. ISBN 978-5-6041296-5-4. (In Russian)
15. Shinkarev SM, Kochetkov OA, Klochkov VN, Barchukov VG. To Discussion on Amendments to the Federal Law as of 09.01.1996 No. 3-FZ «About Radiation Safety of the Public». Medical Radiology and Radiation Safety. 2020; 65(6): 77-78. (In Russian). DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-77-78.
16. Gubin AT, Sakovich VA. On some Conceptual Issues of Change FZ «About Radiation Safety of the Public». Medical Radiology and Radiation Safety. 2020; 65(6): 83-84. (In Russian). DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-6-83-84.
17. 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.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 14.01.2022. Принята к публикации: 20.01.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 14.01.2022. Accepted for publication: 20.01.2022

А.Г. Заворотный

**РАСЧЁТНАЯ МОДЕЛЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЧЕЛОВЕКА
РАДИАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ**

Академия Государственной противопожарной службы МЧС России, Москва

Контактное лицо: Заворотный Александр Григорьевич: zavorotnyi_agz@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка выхода стохастических и детерминированных эффектов в зависимости от эффективной дозы облучения.

Материал и методы: Для построения модели оценки вероятности выхода стохастических и детерминированных эффектов в зависимости от эффективной дозы облучения использованы литературные экспериментальные данные и применялся вероятностно-статистический метод и метод наименьших квадратов.

Результаты: Разработана математическая модель оценки выхода стохастических и детерминированных эффектов в зависимости от эффективной дозы облучения. Вероятностная математическая модель позволяет конвертировать риски выхода детерминированных эффектов, обусловленных острым облучением человека в большой дозе и при малой экспозиции, измеряемой минутами, в риски выхода стохастических эффектов, обусловленных облучением в малой дозе при длительной экспозиции (протрагированное или фракционированное облучение). Отличная сходимость прогнозируемой (расчетной) величины $EAR_1 = 0,000607$ и статистической $EAR_0 = 0,000724$ обусловлена тем, что реперные точки $LD_{10} = 2$ Гр, $LD_{50/60} = 4$ Гр, $LD_{90} = 6$ Гр базируются на многократно проверенных статистических данных по радиационным несчастным случаям и гибели более 1 тыс. чел при радиационных авариях. Это указывает на то, что математическая модель адекватно отражает выход стохастических и детерминированных эффектов, наблюдаемых при работе ядерных объектов как в штатном режиме, так и при радиационных авариях.

Заключение: Представлена вероятность выхода стохастических и детерминированных эффектов в зависимости от дозы радиации, полученной человеком. Порог стохастического эффекта для человека находится в окрестности эквивалентной дозы 10 мЗв при мощности дозы 10 мЗв/год для излучения с низкой линейной передачи энергии. При этом вероятность выхода стохастического эффекта равна 3×10^{-6} в среднем через 15 лет.

Ключевые слова: атомная радиация, вредные и опасные факторы, стохастические и детерминированные эффекты, эффективная доза облучения, риск гибели человека

Для цитирования: Заворотный А.Г. Расчётная модель воздействия на человека радиационного облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 27–32. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-27-32

Calculation Model of Human Exposure to Radiation Exposure

A.G. Zavorotny

Academy of state fire service, Moscow, Russia, Moscow

Contact person: Zavorotny Aleksandr Grigorevich: zavorotnyi_agz@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: The aim of the work is to assess the output of stochastic and deterministic effects depending on the effective dose.

Material and methods: To construct a model for estimating the probability the output of stochastic and deterministic effects depending on the effective dose of radiation, the literature experimental data were used and the probabilistic-statistical method and the least squares method were used.

Results: A mathematical model is developed for estimating the yield of stochastic and deterministic effects depending on the effective radiation dose. A probabilistic mathematical model allows you to convert the risks of deterministic effects due to acute exposure of a person at a high dose and with a small exposure, measured in minutes, to the risks of stochastic effects due to exposure to a small dose during a long exposure (traced or fractionated exposure). The excellent convergence of the predicted (calculated) value $EAR_1 = 0,000607$ and statistical $EAR_0 = 0,000724$ is due to the fact that the reference points $LD_{10} = 2$ Gy, $LD_{50/60} = 4$ Gy, $LD_{90} = 6$ Gy are based on repeatedly verified statistical data on radiation accidents and deaths of more than 1000 people in radiation accidents. This indicates that the mathematical model adequately reflects the output of stochastic and deterministic effects observed in the operation of nuclear facilities both in normal mode and in radiation accidents.

Conclusion: The probability of the yield of stochastic and deterministic effects depending on the dose of radiation received by a person is presented. The threshold of the stochastic effect for humans is in the vicinity of the equivalent dose of 10 mSv at a dose rate of 10 mSv / year for radiation with low linear energy transfer. Moreover, the probability of a stochastic effect coming out is 3×10^{-6} on average after 15 years.

Keywords: atomic radiation, harmful and dangerous factors for humans, stochastic and deterministic effects, effective radiation dose, the risk of loss of life

For citation: Zavorotny AG. Calculation Model of Human Exposure to Radiation Exposure. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):27-32. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-27-32

Введение

В пункте 36 Публикации 103 МКРЗ [1] констатируется: «(36) При дозах около 100 мЗв в год прирост выхода стохастических эффектов, как это предполагается комиссией, имеет малую вероятность, и он пропорционален увеличению дозы свыше уровня естественного фона. Использование так называемой линейной беспороговой модели (ЛБМ), как считает комиссия, является наилучшим подходом к оценке риска на практике, что соответствует принципу предосторожности». Таким образом, пункт 36 [1] теоретически предполагает, что естественный радиационный фон при малых дозах безвреден, а практически, по принципу предосторожности, основан на так называемой линейной беспороговой модели. Вместе с тем, пункт 45 распространяет рекомендации Комиссии на облучение как от природных, так и от искусственных источников излучения. Стало быть, рекомендации [1] предполагают, что естественный радиационный фон при некотором (пороговом) уровне начинает наносить радиационный вред человеку (стохастический эффект).

В соответствии с п. 55 [1], наиболее серьезные биологические эффекты радиационного воздействия могут быть сгруппированы в две основные категории:

- детерминированные эффекты (вредные тканевые реакции), по большей части связанные с гибелью или повреждением клеток при больших дозах излучения;
- стохастические эффекты, то есть рак и наследуемые заболевания, связанные или с развитием раковых заболеваний у облученных индивидуумов из-за мутаций в соматических клетках, или с наследуемым заболеванием у потомства облученных лиц из-за мутаций в репродуктивных (функциональных) клетках.

Оценка выхода стохастических и детерминированных эффектов

В п. А.72 [1] упоминается, что для нормального здорового взрослого человека LD_{50/60} (летальная доза, при котором погибает 50% облученных в течение 60 дней) равна в среднем около 4 Гр, но в литературе есть оценки от 3 до 5 Гр. Оценки LD₁₀ находятся около 1–2 Гр, а для LD₉₀ около 5–7 Гр [1]. В соответствии с п. 70 [1], риск рака при малых дозах (менее 100 мГр) оценен путем переноса оценок риска рака, установленных для высоких доз и мощностей доз в виде понижающего риск коэффициента, известного как DDREF = 2. В соответствии с пунктами 64, 65 [1] малыми дозами считаются дозы 100 мЗв и менее. Таким образом, для дальнейших оценок, на основании имеющихся данных будем использовать следующие усредненные параметры: LD_{50/60} = 4 Гр; LD₁₀ = 2 Гр; LD₉₀ = 6 Гр.

На основании дозовой зависимости частоты и тяжести тканевых реакций (детерминированных эффектов), изображенной на рис. А.3.3 в [1], аппроксимируем указанную зависимость классическим нормальным распределением, функция которого $f(D)$ представлена формулой:

$$z = \frac{D-MD}{\sigma}, \tag{1}$$

где D – доза, которой облучаются люди до получения результируемого детерминированного эффекта; MD – математическое ожидание дозы (среднее значение), при которой люди получают детерминированный эффект ($MD = 4 \text{ Гр} = LD_{50/60}$); σ – среднее квадратичное отклонение дозы, при которой люди получают детерминированный эффект.

В формуле (1) неизвестной величиной остается величина σ – среднее квадратичное отклонение или стандартное отклонение распределения, которое упоминается в п. А 71 [1], но численного значения которого в [1] нет.

Вычислим σ следующим образом. В дополнение к случайной величине D в формуле (1) введем новую случайную величину z :

$$z = \frac{D-MD}{\sigma}, \tag{2}$$

откуда $dD = \sigma dz$.

Подставляя (2) и dD в формулу (1) и интегрируя от 0 до z , получаем функцию Лапласа [2]:

$$\Phi(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^z e^{-\frac{z^2}{2}} dz. \tag{3}$$

Так как LD₁₀ = 2 Гр, LD₉₀ = 6 Гр, MD = 4 Гр = LD_{50/60}, и указанные дозы расположены симметрично к математическому ожиданию MD = 4 Гр, используем функцию Лапласа и приравняем ее к 0,4 (формула 4).

Доля облученных свыше MD = 4 Гр и погибающих от LD_{50/60} = 4 Гр до LD₉₀ = 6 Гр составляет 40 %, а диапазон значений функции Лапласа составляет 0 – 0,5 (50 % облученных погибают в дозах от 0 до 4 Гр):

$$\Phi(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^z e^{-\frac{z^2}{2}} dz = 0,4. \tag{4}$$

По таблице функции Лапласа [2] находим значение функции Лапласа $\Phi(z) = 0,4$, которому соответствует значение $z = 1,28$. Подставляя $z = 1,28$ в формулу (2), получаем:

$$\sigma = \frac{LD_{90}-MD}{z} = \frac{6 \text{ Гр}-4 \text{ Гр}}{1,28} = 1,56 \text{ Гр}. \tag{5}$$

По формулам (2, 3) вычислим вероятность P выхода детерминированных эффектов для доз 0,6–1,4 Зв. Так как в соответствии с п. 112 [1] для излучения с низкой линейной передачей энергии (гамма или рентгеновское излучение) поглощенная доза совпадает с эквивалентной дозой ($w_R = 1$), в дальнейшем эквивалентную дозу будем обозначать в зивертах. Доза $D = 0,6 \text{ Зв}$:

$$z = \frac{D-MD}{\sigma} = \frac{0,6 \text{ Зв}-4 \text{ Зв}}{1,56 \text{ Зв}} = -2,18, \tag{6}$$

где D – доза, равная 0,6 Зв; MD – математическое ожидание дозы (среднее значение), при которой люди получают детерминированный эффект ($MD = 4 \text{ Гр} = 4 \text{ Зв}$); σ – среднее квадратичное отклонение (формула 5) дозы, при которой люди получают детерминированный эффект ($\sigma = 1,56 \text{ Гр} = 1,56 \text{ Зв}$). $P_{0,6}$ – вероятность выхода детерминированных эффектов при дозе $D = 0,6 \text{ Зв}$:

$$P_{0,6} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^z e^{-\frac{z^2}{2}} dz - \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^{-\infty} e^{-\frac{z^2}{2}} dz = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^{-2,18} e^{-\frac{z^2}{2}} dz - \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^{-\infty} e^{-\frac{z^2}{2}} dz = -0,4854 + 0,5000 = 0,0146.$$

Аналогичным методом вычислены все другие вероятности выхода детерминированных эффектов до $D = 1,4 \text{ Зв}$, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1

Вероятность выхода детерминированных эффектов, связанных с радиационно-индуцированными синдромами и смертью человека при остром равномерном воздействии на все тело излучения с низкой линейной передачей энергии с поглощенной дозой D во всем теле при длительности облучения около нескольких минут (А 73 [1])
The probability of the release of deterministic effects associated with radiation-induced syndromes and human death with acute uniform exposure to the whole body of radiation with low linear energy transfer with absorbed dose D in the whole body with a duration of irradiation of about several minutes (A 73 [1])

Расчетная вероятность выхода детерминированных эффектов									
Эквивалентная доза при которой возникает эффект Зв									

Таблица 2

Расчетные данные по вероятности выхода стохастических эффектов при малых дозах и малых мощностях доз
Calculated data on the probability of stochastic effects at low doses and low dose rates

Вероятность выхода стохастических эффектов P_c	0,000003	0,000010	0,000023	0,000041	0,000065	0,000093	0,000127	0,000165	0,000209	0,000258	0,001033
Доза D , Зв	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09	0,10	0,20

С использованием данных табл. 1 (за исключением дозы $D = 0,2$ Зв), методом наименьших квадратов [3, 4] выведена функция:

$$P_c = 0,025838D^2, \quad (8)$$

где P_c – вероятность выхода стохастических (при дозах $D \leq 0,2$ Зв) и детерминированных эффектов (при малых дозах $D \leq 1,1$ Зв) и малых мощностях доз, выведенных на основании больших доз D и больших мощностей доз, указанных в табл. 1.

По формуле (8) вычислим P_c для доз от 0 до 0,2 Зв, которые представлены в табл. 2.

В табл. 1, представленной в публикации [1], коэффициент номинального риска для стохастических эффектов составляет: для всех людей $K_n = 0,057$ 1/Зв; для взрослых людей $K_n = 0,042$ 1/Зв. Теперь, когда вероятность выхода (формула (8)) стохастических эффектов при малых дозах $D \leq 0,200$ Зв известна, актуальность коэффициентов $K_n = 0,057$, $K_n = 0,042$ и коэффициента $DDREF = 2$ отпадает.

Формулы (2) и (3) являются результатом реального облучения более 1 тыс человек (главным образом при несчастных случаях, авариях и т.п. при высоких мощностях доз и малой экспозиции в основном излучения с низкой линейной передачей энергии) [1], статистические данные по которым пропущены через вероятностно-статистическую математическую модель (формулы (1) – (8)) без учета коэффициента $DDREF = 2$. Указанная модель не нуждается в понижающем коэффициенте $DDREF$, и она естественным образом, через функцию плотности вероятности $f(D)$ нормального распределения учитывает все нюансы поведения кривой $f(D)$ во всем диапазоне доз D от 0 до ∞ , в том числе линейно-квадратичную зависимость (формула (8)) риска стохастических эффектов от малых доз D .

В табл. 3 представлены вероятности P выхода стохастических и детерминированных эффектов, вычисленные по формулам (2), (3), (8), в зависимости от дозы D .

На рис. 1 представлена вероятность P выхода стохастических и детерминированных эффектов в зависимости от дозы D , полученной человеком (по данным табл. 3). На рис. 2 представлена процедура стыковки формул (8) и (2), (3).

На рис. 3 представлена плотность вероятности $f(D)$ (формула (1)) выхода стохастических и детерминированных эффектов в диапазоне доз от 0 до 11 Зв с шагом 0,1 Зв (по данным табл. 3).

При проверке с помощью критерия согласия χ^2 Пирсона, полученное число $\alpha = 0,99$ указывает на то, что распределение, изображенное на рис. 3, на 99 % приближается к теоретическому нормальному распределению величины D , при котором проявляется стохастический или детерминированный эффект.

На рис. 4 представлена воксел-модель плотности вероятности $f(D)$ выхода стохастических и детерминированных эффектов в зависимости от дозы D , полученной человеком.

В отличие от воксел-фантома, который определяет плотность и анатомический состав различных органов и тканей человека (глоссарий к публикации [1]), воксел на рис. 4 представляет собой трехмерный малый объемный

Таблица 3

Вероятность выхода P^* стохастических и детерминированных эффектов в зависимости от дозы D
The probability of the output of P^* stochastic and deterministic effects depending on the dose D

D , Зв	P	D , Зв	P	D , Зв	P
0,00	0,000000	2,10	0,111200	6,10	0,911500
0,0024**	0,000000	2,20	0,125100	6,20	0,920700
0,01	0,000003	2,30	0,137900	6,30	0,929200
0,02	0,000010	2,40	0,151500	6,40	0,938200
0,03	0,000023	2,50	0,168500	6,50	0,945200
0,04	0,000041	2,60	0,184100	6,60	0,952500
0,05	0,000064	2,70	0,203300	6,70	0,958200
0,06	0,000093	2,80	0,220700	6,80	0,963300
0,07	0,000127	2,90	0,238900	6,90	0,968600
0,08	0,000165	3,00	0,261100	7,00	0,972600
0,09	0,000208	3,10	0,283500	7,10	0,976700
0,10	0,000258	3,20	0,305000	7,20	0,979800
0,11	0,000313	3,30	0,326400	7,30	0,983000
0,12	0,000372	3,40	0,352000	7,40	0,985400
0,13	0,000436	3,50	0,374500	7,50	0,987500
0,14	0,000506	3,60	0,397400	7,60	0,989600
0,15	0,000581	3,70	0,424700	7,70	0,991100
0,16	0,000661	3,80	0,448300	7,80	0,992700
0,17	0,000748	3,90	0,476100	7,90	0,993800
0,18	0,000837	4,00	0,500000	8,00	0,994800
0,19	0,000933	4,10	0,523900	8,10	0,995700
0,20	0,001033	4,20	0,551700	8,20	0,996400
0,30	0,002325	4,30	0,575300	8,30	0,997100
0,40	0,004134	4,40	0,602600	8,40	0,997600
0,50	0,006459	4,50	0,625500	8,50	0,998000
0,60	0,009301	4,60	0,648000	8,60	0,998400
0,70	0,012660	4,70	0,673600	8,70	0,998700
0,80	0,016536	4,80	0,695000	8,80	0,998900
0,90	0,020928	4,90	0,719000	8,90	0,999150
1,00	0,025837	5,00	0,738900	9,00	0,999310
1,10	0,031300	5,10	0,761100	10,00	0,999996
1,20	0,036700	5,20	0,779400	11,00	1,000000
1,30	0,041800	5,30	0,796700		
1,40	0,047500	5,40	0,815900		
1,50	0,054800	5,50	0,831500		
1,60	0,061800	5,60	0,848500		
1,70	0,070800	5,70	0,862100		
1,80	0,079300	5,80	0,874900		
1,90	0,088500	5,90	0,888800		
2,00	0,100000	6,00	0,900000		

Примечание:

* Вероятности P для стохастических эффектов в диапазоне доз 0 – 0,2 Зв вычислены по формуле (8), для стохастических и детерминированных эффектов в диапазоне доз 0,2 Зв – 1,1 Зв также по формуле (8), вероятности P для детерминированных эффектов в области доз $D \geq 1,1$ Зв – по формулам (2), (3). Вероятности P , вычисляемые по формулам (2), (3) и (8) для дозы $D = 1,1$ Зв совпадают. Доза $D = 1,1$ Зв является точкой плавного перехода вероятности P от формулы (8) к формулам (2), (3), или точкой стыковки формул (8) и (2), (3) (см. рис. 1).

**Среднегодовой фон в мире [5]

элемент, олицетворяющий индивидуумов, из которых состоит облученная популяция людей. Воксел-модель позволяет в наглядном виде показать не только плотность вероятности $f(D)$ выхода стохастических и детерминированных эффектов в зависимости от дозы D , но и время t , через которое проявляется (в среднем через 15 лет [5]) стохастический или детерминированный эффект. Время проявления последнего зависит от дозы D . Например, при $LD_{50/60} = 4$ Гр = 4 Зв, время проявления с фатальным исходом составляет в среднем $t = 60$ дней (A72 [1]).

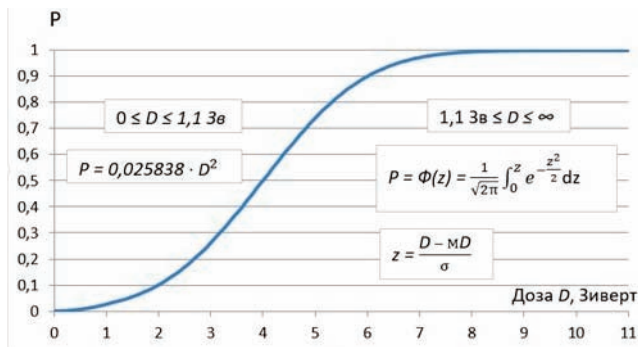


Рис. 1. Вероятность P выхода стохастических и детерминированных эффектов в зависимости от дозы D , которой облучаются люди (по данным табл. 3)

Fig. 1. Probability P of the output of stochastic and deterministic effects depending on the dose D , which people are trained (according to Table 3)

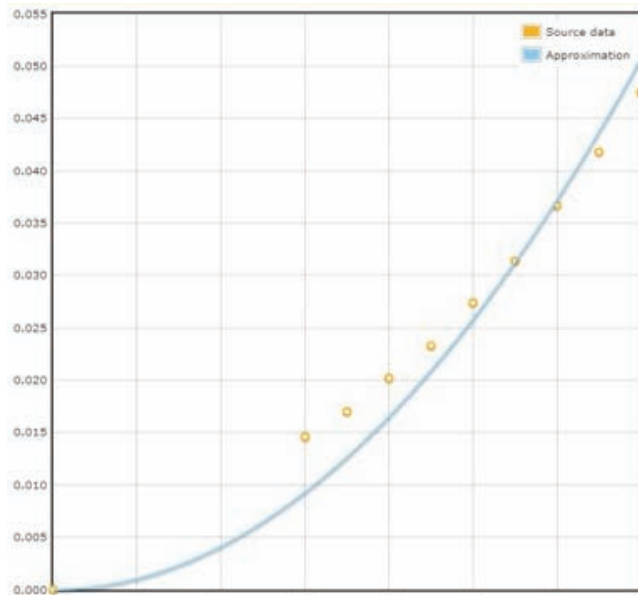


Рис. 2. Стыковка формул (8) и (2), (3) в точке $D = 1,1$ Зв
Fig. 2. Joining of formulas (8) and (2), (3) at the point $D = 1,1$ Sv

Вычислен доверительный интервал для указанной дозы с помощью квантили, соответствующего $|u|_{0,95} = u_{0,975} \approx 1,96$. С учетом этого границы 95 % доверительного интервала составляют:

$$LD_{50/60} = 4 \text{ Гр} = 4 \text{ Зв} \pm |u|_{0,95} \cdot \sigma = 4 \text{ Зв} \pm 1,96 \cdot 1,56 \text{ Зв} = 4 \text{ Зв} \pm 3,06 \text{ Зв}.$$

Соответственно нижняя граница 95 % доверительного интервала для $LD_{50/60}$ составляет 0,94 Зв, верхняя граница – 7,06 Зв. Указанные границы вписываются в пределы «реальных летальных доз, при которых погибают 50 % облученных»

Таблица 4

Статистические и экспертные данные по радиационным авариям в СССР и их последствия
Statistical and expert data on radiation accidents in the USSR and their consequences

Дата аварии	Место аварии	Количество людей, получивших при облучении:	
		стохастический эффект	детерминированный эффект
19.06.1948 г.	Комбинат «Маяк» в Челябинской обл.	–	33
03.03.1949 г.	Комбинат «Маяк» в Челябинской обл.	142	–
29.09.1957 г.	Комбинат «Маяк» в Челябинской обл.	194	155
15.04.1967 г.	Комбинат «Маяк» в Челябинской обл.	258	–
18.01.1970 г.	Завод «Красное Сормово» г. Горький (Нижегород)	2	26
26.04.1986 г.	г. Чернобыль, АЭС, Украина [8]	3940*	60*
1945–2018 гг.	Все неучтенные в источнике [6] аварии, последствия которых оценены авторами настоящей статьи в 25 % всех последствий, указанных в табл. 3.	1134	69
1945–2018 гг.	Всего:	5670	343**

Примечание:

*Количество людей, получивших при облучении стохастический и детерминированный эффекты, указаны в работе [8].

** В том числе 71 человек, официально зарегистрированные в специализированной клинике для лечения радиационно пораженных людей

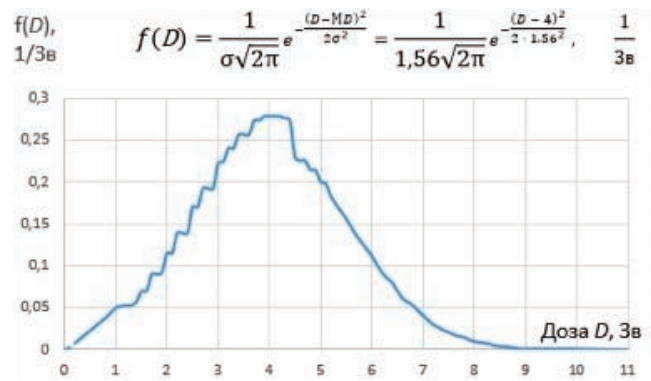


Рис. 3. Плотность вероятности $f(D)$ (формула (1)) выхода стохастических и детерминированных эффектов в диапазоне доз от 0 до 11 Зв с шагом 0,1 Зв (по данным табл. 3)

Fig. 3. Probability density $f(D)$ (formula (1)) of the output of stochastic and deterministic effects in the dose range from 0 to 11 Sv in increments of 0.1 Sv (according to Table 3)

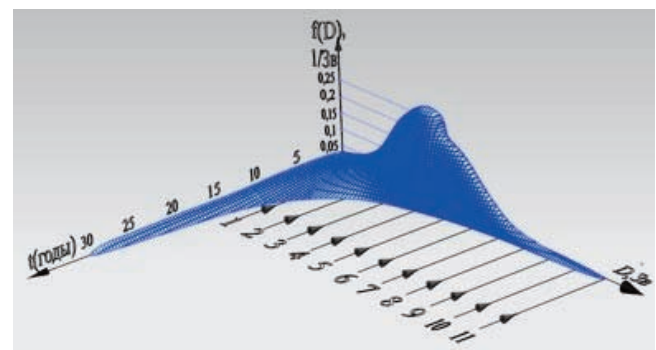


Рис. 4. Фронтальный вид воксель-модели плотности вероятности $f(D)$ выхода стохастических и детерминированных эффектов в зависимости от дозы D (построена по данным табл. 3 и рис. 3)

Fig. 4. Frontal view of the voxel model of the probability density $f(D)$ of the output of stochastic and deterministic effects depending on the dose D (built according to Table 3 and Fig. 3)

но в литературе есть оценки от 3 до 5 Гр. Оценки LD_{10} находятся около 1–2 Гр, а для LD_{90} около 5–7 Гр» [1].

Точность вычислений по формулам (2), (3), (8) диктуется входными данными, которыми заполняется вероятностно-статистическая модель. Коль скоро разброс $LD_{10} = 1 - 2$ Гр, $LD_{50/60} = 3 - 5$ Гр, $LD_{90} = 5 - 7$ Гр составляет ± 1 Гр (п. А 72 [1]), то, ориентируясь на $LD_{50/60} = 4$ Гр, можно считать, что неопределенность вычислений по формулам (2), (3), (8) составляет $(1/4)100\% = \pm 25\%$, где 1 Гр – разброс от средних значений LD_{10} , $LD_{50/60}$, LD_{90} ; 4 Гр – сред-

Таблица 5

Исходные данные для вычисления избыточного абсолютного риска EAR и его вычисленные значения
Initial data for calculating the excess absolute risk EAR and its calculated values

Количество человек из 9900 работников ПО «Маяк»	Годы рождения работников (мужской пол)	Суммарная накопленная доза за 40 лет работы, мЗв	Среднее время накопления дозы (стаж работы), годы	Суммарная EAR для 25 человек за 40 лет (смертность в результате выхода стохастического эффекта) (статистика в табл. 2 [10])	Средняя EAR ₀ для 1 человека за 40 лет (статистика в табл. 2 [10])	Средняя EAR ₁ для 1 человека за 40 лет (по формуле (8))	Средняя EAR ₂ для 1 человека за 40 лет (с учетом K _n = 0,042 1/Зв [1])
25	1930-1941	43240	40	0,018110	0,000724	0,000607	0,045915

нее значение LD_{50/60}. Тогда неопределенность вычислений чисел в табл. 1–3 составляет ±25 %. Во всяком случае, по мере уточнения статистических данных, описанная вероятностно-статистическая модель даст адекватный входным данным результат.

Оценка числа людей, погибающих от стохастических и детерминированных эффектов

Вероятность P выхода стохастических эффектов при дозе $D = 0,0024$ Зв (среднемировой фон при мощности дозы $0,0024$ Зв/год), в соответствии с табл. 3, равна $P = 0,000000$.

Порог выхода стохастических эффектов находится в районе 10 мЗв, при мощности дозы 10 мЗв/год. При этом вероятность P выхода стохастических эффектов, в соответствии с табл. 3, равна $P = 0,000003$. То есть, три из миллиона человек, облученных дозой $D = 10$ мЗв, при мощности дозы 10 мЗв/год, в среднем через 15 лет получают стохастический эффект (соматические заболевания, канцерогенные и наследственные [5]).

В табл. 4 представлены статистические и экспертные данные по радиационным авариям в СССР [6] и их последствия. Количество людей, подвергшихся радиации, и дозы, полученные ими – экспертные оценки, зафиксированные в [6, 7]. Стохастические и детерминированные эффекты вычислены по формулам (2), (3), (8).

Таким образом, получается, что с 1945 по 2018 г. при радиационных авариях в СССР и в Российской Федерации стохастический эффект получили 5670 человек и детерминированный эффект – 343 человека. В сумме это составляет: $5670 + 343 = 6013$ человек. В среднем ежегодно стохастический и детерминированный эффекты получали: $6013 / 74 = 82$ человека, где 74 года – это период времени с 1945 по 2018 годы. Экономический эквивалент стоимости ущерба в результате гибели 82 человек составляет: $82 \times 22,4$ млн. руб. = 1837 млн. руб., где 22,4 млн. руб. – экономический эквивалент стоимости жизни среднестатистического человека (без различия пола) в возрасте 37 лет [11].

Проверка адекватности математической модели по реальной смертности людей в результате выхода стохастических эффектов

В работе [10] в табл. 2 приведены данные о накопленной дозе и среднему избыточному абсолютному риску EAR на 25 человек из 9900 работников ПО «Маяк» в 2008 г. Суммарная накопленная доза за 40 лет работы (рис. 19 в [10]) у этих 25 человек составляет 43240 мЗв, что в среднем на одного человека приходится $43240 / 25 = 1730$ мЗв. Суммарный избыточный абсолютный риск (смертность в результате выхода стохастического эффекта) у этих 25 человек составляет 0,018110 (табл. 2 [10]), что в среднем на одного человека приходится $EAR_0 = 0,018110 / 25 = 0,000724$.

Каждый из 25 человек в среднем за каждые 0,5 года в течение 40 лет получал дозу $1730 / 40 \times 2 = 21,6$ мЗв. По формуле (8) вычислим средний избыточный абсолютный риск для одного человека за 0,5 года: $EAR = 0,025838$

$\times (0,0216 \text{ Зв})^2 = 0,000012$. За 40 лет средний EAR_c для одного человека составит: $EAR_c = 0,000012 \times 40 \times 2 = 0,000960$.

Формулы (2), (3), (8) учитывают человека без различия пола в среднем возрасте 36–39 лет. Так как дозы LD₁₀ = 2 Гр, LD_{50/60} = 4 Гр, LD₉₀ = 6 Гр, многократно упоминаемые в [1], представляют собой соответствующие летальные дозы для людей обоих полов и всех возрастов, а средний возраст живущих людей в Российской Федерации (и в странах с ядерной энергетикой) варьирует в окрестности 36–39 лет, формулы ((2), (3), (8)) учитывают выход стохастического эффекта для человека без различия пола в возрасте 36–39 лет. Средний возраст смерти указанных 25 человек составляет 71 год [10]. По формуле (1) в работе [10] вычислим EAR для мужского пола в возрасте 36 лет и 71 год: $EAR_{36} = 0,049$; $EAR_{71} = 0,031$. Тогда для возраста 71 год в вычисленное по формуле (8) и равное $EAR_c = 0,000960$ значение необходимо внести поправку: $EAR_1 = EAR_c \times (EAR_{71} / EAR_{36}) = 0,000960 \times (0,031 / 0,049) = 0,000607$.

В табл. 1 [1] представлен коэффициент номинального риска $K_n = 0,042$ 1/Зв для стохастических эффектов с учетом их вреда после облучения с малой мощностью дозы. Если каждый из 25 человек в среднем за каждые 0,5 года в течение 40 лет получал дозу 21,6 мЗв = 0,0216 Зв, то за $t = 40$ лет, в соответствии с таблицей 1 [1], каждый получит суммарный избыточный абсолютный риск: $EAR = K_n \times D \cdot t = 0,042 \times 0,0216 \times 40 \times 2 = 0,072576$. Внесем поправку, учитывающую возраст: $EAR_2 = EAR \times (EAR_{71} / EAR_{36}) = 0,072576 \times (0,031 / 0,049) = 0,045915$.

В табл. 5 представлены исходные данные для вычисления избыточного абсолютного риска EAR по трем источникам: по статистическим данным из работы [10]; по формуле (8); по формуле с использованием $K_n = 0,042$ 1/Зв, представленной в работе [1].

Из табл. 5 следует, что прогнозируемое по формуле (8) значение $EAR_1 = 0,000607$ отличается от статистического значения $EAR_0 = 0,000724$ на: $(0,000607 - 0,000724) / 0,000724 = -0,16$ или на минус 16 %, а прогнозируемое значение $EAR_2 = 0,045915$ с использованием $K_n = 0,042$ 1/Зв из таблицы 1 [1] отличается от статистического значения $EAR_0 = 0,000724$ на: $(0,045915 - 0,000724) / 0,000724 \approx 62$ или на 6200 %. Таким образом, коэффициент $K_n = 0,042$ 1/Зв, представленный в табл. 1 [1], приводит к завышению расчетной величины EAR₂ в данном конкретном случае в 62 раза.

Если бы работник ПО «Маяк» получил бы однократное острое облучение в течение нескольких минут в дозе $D = 1730$ мЗв, в соответствии с табл. 3 выход детерминированного эффекта реализовался бы с вероятностью 0,073000. А при протрагированном облучении в той же дозе 1730 мЗв, но полученной в среднем за каждые 0,5 года в течение 40 лет по 21,6 мЗв за 0,5 года, стохастический эффект реализовался с вероятностью $EAR_0 = 0,000724$ (табл. 4).

Вероятностная математическая модель, с помощью которой получены формулы (2), (3), (8), позволяет конвертировать риски выхода детерминированных эффектов,

обусловленных острым облучением человека в большой дозе и при малой экспозиции, измеряемой минутами, в риски выхода стохастических эффектов, обусловленных облучением в малой дозе при длительной экспозиции (протрагированное или фракционированное облучение).

Отличная сходимость прогнозируемой (расчетной) величины $EAR_1 = 0,000607$ и статистической $EAR_0 = 0,000724$ обусловлена тем, что реперные точки $LD_{10} = 2$ Гр, $LD_{50/60} = 4$ Гр, $LD_{90} = 6$ Гр базируются на многократно проверенных статистических данных по радиационным несчастным случаям и гибели более 1 тыс. человек при радиационных авариях [1]. Это указывает на то, что математическая модель адекватно отражает выход стохастических и детерминированных эффектов, наблюдаемых при работе ядерных объектов как в штатном режиме, так и при радиационных авариях.

Выводы

Риск гибели человека от несчастного случая, связанного с радиацией в Российской Федерации, примерно равен риску гибели (с учетом Чернобыльской аварии) при прямом попадании молнии в человека ($0,7 \times 10^{-6}$ 1/чел. · год [9]).

Разработанная вероятностная математическая модель позволяет конвертировать риски выхода детерминированных эффектов, обусловленных острым облучением человека в большой дозе и при малой экспозиции, измеряемой минутами, в риски выхода стохастических эффектов, обусловленных облучением в малой дозе при длительной экспозиции (протрагированное или фракционированное облучение).

Порог стохастического эффекта для человека находится в окрестности эквивалентной дозы 10 мЗв при мощности дозы 10 мЗв/год для излучения с низкой линейной передачи энергии. При этом вероятность выхода стохастического эффекта равна 3×10^{-6} в среднем через 15 лет.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер. с англ. / Под ред. Киселева М.Ф., Шандалы Н.К. М.: ПКФ «Алана», 2009. 344 с.
2. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. М.: Издательство Юрайт, 2016. 479 с.
3. Волков Е.А. Численные методы: Учеб. пособие для вузов. М.: Наука, 1987. 248 с.
4. Калькулятор онлайн. Теория вероятностей. Метод наименьших квадратов. [Электронный ресурс]: <https://www.kontrolnaya-rabota.ru/s/teoriya-veroyatnosti/method-naimenshih-kvadratov/> дата обращения 12.03.2019.
5. Кальницкий С.А., Якубовский-Липский Ю.О., Тихонов М.Н. Риск медицинского облучения населения // Ядерное общество. 2007. № 4-6. С. 53-62.
6. Крупнейшие радиационные аварии и катастрофы в мире. Справка. [Электронный ресурс]: <https://ria.ru/20110312/347505544.html>.
7. Заворотный А.Г. Особенности ведения аварийно-спасательных и других неотложных работ на радиоактивно-загрязненной местности: Монография. М.: Академия ГПС МЧС России, 2014. 292 с.
8. Чернобыль: истинные масштабы аварии (Международное агентство по атомной энергии. Всемирная организация здравоохранения) // Ядерное общество. 2006. № 2-3. С. 11-18.
9. Харисов Г.Х. Основы обеспечения безопасности жизнедеятельности человека. Курс лекций. М.: Академия ГПС МЧС России, 2005. 89 с.
10. Иванов В.К., Кайдалов О.В., Кашеева П.В. и др. Оценка индивидуальных радиационных рисков при различных сценариях профессионального хронического облучения // Радиация и риск. 2008. Т.17, № 2. С. 9-28.

REFERENCES

1. Ed. Kiselev M. F., Shandala N.K. Publikatsiya. 103 Mezhdunarodnoy Komissii po Radiatsionnoy Zashchite (MKRZ) = 103 of the International Commission on Radiation Protection (ICRP). Per. with English. Moscow, OOO PKF Alana Publ., 2009. 344 p. (In Russ.).
2. Gmurman V.E. Teoriya Veroyatnostey i Matematicheskaya Statistika = Theory of Probability and Mathematical Statistics. Moscow, Izdatelstvo Yurayt Publ., 2016. 479 p. (In Russ.).
3. Volkov Ye.A. Chislennyye Metody = Numerical Methods. Studies! the Manual for High Schools. Moscow, Nauka Publ., 1987. 248 p. (In Russ.).
4. Calculator Online. Probability Theory. The Method of Least Squares. URL: <https://www.kontrolnaya-rabota.ru/s/teoriya-veroyatnosti/method-naimenshih-kvadratov/> (Date Accessed 12.03.2019) (In Russ.).
5. Kalnitskiy S.A., Yakubovskiy-Lipskiy Yu.O., Tikhonov M.N. Risk Meditsinskogo Oblucheniya Naseleniya = The Risk of Medical Exposure of the Population. Yadernoye obshchestvo. 2007;4-6:53-62 (In Russ.).
6. The Largest Radiation Accidents and Catastrophes in the World. Help URL: <https://ria.ru/20110312/347505544.html> (In Russ.).
7. Zavorotnyy A.G. Osobennosti Vedeniya Avariyno-Spasatelnykh i Drugikh Neotlozhnykh Rabot na Radioaktivno-Zagryaznennoy Mestnosti = Features of Conducting Emergency Rescue and Other Urgent Work in Radioactively Contaminated Areas. Monograph. Moscow, Publ., 2014. 292 p. (In Russ.).
8. Chernobyl: the True Extent of the Accident (International Atomic Energy Agency. World Health Organization). Yadernoye obshchestvo. 2006;2-3:11-18 (In Russ.).
9. Kharisov G.Kh. Osnovy Obespecheniya Bezopasnosti Zhiznedeyatelnosti Cheloveka = Fundamentals of Ensuring the Safety of Human Life. Lecture Course. Moscow, Publ., 2005. 89 p. (In Russ.).
10. Ivanov V.K., Kaydalov O.V., Kashcheyeva P.V., et al. Assessment of Individual Radiation Risks in Different Scenarios of Occupational Chronic Exposure. Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk. 2008;17;2:9-28 (In Russ.).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
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.
Article received: 17.07.2021. Accepted for publication: 05.09.2021

М.В. Кочерыгин, А.В. Лачугин, С.В. Павлов

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ОСАЖДЕНИЯ РАДИОАКТИВНЫХ АЭРОЗОЛЕЙ В СИСТЕМАХ ПРОБООТБОРА НА ОБЪЕКТАХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ

ООО Научно-производственная фирма «Сосны», Димитровград

Контактное лицо: Михаил Владимирович Кочерыгин: kmv@sosny.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ существующих расчетных методов оценки аэрозольных потерь в системах пробоотбора на объектах использования атомной энергии, представленных в отечественной и зарубежной нормативной документации и технической литературе, с целью формирования предложений по практической оптимизации применения расчетных алгоритмов.

Результаты: Рассмотрены методы расчетной оценки потерь аэрозольных частиц в системах пробоотбора воздуха из труб, вентиляционных систем и помещений объектов использования атомной энергии. Выполнен сравнительный анализ методов оценки аэрозольных потерь, рассматриваемых в российской и зарубежной нормативной и технической документации. Кратко рассмотрены основы механики аэрозолей. На основании проведенного исследования рассмотрены возможные варианты применения рассматриваемых методов оценки аэрозольных потерь при проектировании систем пробоотбора для различных исходных ситуаций. Рассмотрена целесообразность и перспективность выработки четких расчетных алгоритмов для использования при проектировании и эксплуатации пробоотборных систем.

Ключевые слова: радиоактивные аэрозоли, потери аэрозолей, изокинетичность, гравитационное осаждение, седиментация, инерционное осаждение, турбулентное осаждение, диффузионное осаждение, системы отбора проб

Для цитирования: Кочерыгин М.В., Лачугин А.В., Павлов С.В. Сравнительный анализ методов оценки осаждения радиоактивных аэрозолей в системах пробоотбора на объектах использования атомной энергии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 33–38. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-6-1-33-38

Comparative Analysis of Methods for Estimating the Deposition of Radioactive Aerosols in Sampling Systems at Nuclear Power Facilities

M.V. Kocherygin, A.V. Lachugin, S.V. Pavlov

Sosny Research&Development Company, Dimitrovgrad, Russia

Contact person: Mikhail Vladimirovich Kocherygin: kmv@sosny.ru

ABSTRACT

Purpose: To analyze the existing computational methods for estimating aerosol losses in sampling systems at nuclear energy use facilities, presented in domestic and foreign regulatory documentation and technical literature, in order to form proposals for practical optimization of the use of these computational algorithms.

Results: Methods for calculating the loss of aerosol particles in air sampling systems from pipes, ventilation systems and premises of nuclear energy facilities are considered. A comparative analysis of methods for estimating aerosol losses considered in Russian and foreign regulatory and technical documentation is performed. The basics of aerosol mechanics are briefly considered. On the basis of the conducted research, the possible applications of the considered methods for estimating aerosol losses in the design for various initial situations are considered. The expediency and prospects of developing clear computational algorithms for use in the design and operation of sampling systems are considered

Keywords: sampling system, radioactive aerosols, aerosol losses, isokinetics, gravitational deposition, sedimentation, inertial deposition, turbulent deposition, diffusion deposition

For citation: Kocherygin MV, Lachugin AV, Pavlov SV. Comparative Analysis of Methods for Estimating the Deposition of Radioactive Aerosols in Sampling Systems at Nuclear Power Facilities. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):33-38. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-33-38

Введение

Контроль поступления радиоактивных аэрозолей в помещения объектов использования атомной энергии (ОИАЭ) и окружающую среду является важной составляющей обеспечения радиационной безопасности персонала и населения, характеризующей перенос, распространение радиоактивных веществ и формирование внутреннего облучения человека. Качественно спроектированные системы отбора проб аэрозолей из воздуховодов вентиляционных систем и технологических помещений ОИАЭ позволяют эффективно и достоверно контролировать содержание радионуклидов в воздухе рабочих зон и оценивать величины выбросов радиационных

веществ в атмосферу для обеспечения невышшения установленных нормативов [1, 2].

Основной целью проектирования системы пробоотбора является получение репрезентативной пробы аэрозолей на устройстве детектирования, снижение неопределенности измерения. Для достижения данной цели необходимо выполнение следующих основных задач:

- выбор представительных точек пробоотбора;
- обеспечение требований к аспирации аэрозолей (условие изокинетичности пробоотбора);
- минимизация осаждения аэрозолей при доставке их к устройствам детектирования (накопления).

Методы контроля активности аэрозольных частиц предусматривают отбор проб аэрозоля с доставкой на аналитические фильтры (ленты) с целью последующего измерения радиационных характеристик. При этом в реальных условиях пробоотбора объемная активность альфа- и бета-излучающих аэрозолей в прокачанном через аналитический фильтр воздухе может отличаться от ее истинного значения в точке отбора в связи с проявлением физико-механических свойств частиц [3] в неоднородном поле скоростей. Неточности получаемых данных есть следствие многообразия механизмов взаимодействия частиц с элементами систем пробоотбора и между собой, которые должны быть оценены количественно на этапе проектирования для минимизации потерь при выборе конструкции и компоновке элементов системы пробоотбора, а также для определения фактических параметров спроектированной системы при эксплуатации. Для снижения данных неопределенностей требуется корректировка измеренных величин.

Причины вносимых неопределенностей условно можно разделить на две основные категории:

- непредставительный пробоотбор вследствие нарушения условий изокINETИЧНОСТИ на входе в пробоотборное устройство;
- осаждение в пробоотборном тракте при доставке к устройству детектирования.

В настоящей публикации не рассматривается учет проскока аэрозольных частиц и эффективности их осаждения на применяемых для улавливания аналитических фильтрах.

Проблемы организации представительного пробоотбора и проектирования изокINETИЧНЫХ систем рассмотрены в [4].

В настоящей работе рассмотрены существующие расчетные методы оценки аэрозольных потерь, представленные в отечественной и зарубежной нормативной документации и технической литературе, с целью формирования предложений по практической оптимизации применения расчетных алгоритмов.

Основная часть

В работах [3, 5, 6] при решении задач расчетного моделирования осаждения аэрозолей принято рассматривать:

- осаждение аэрозолей под действием гравитационных сил (седиментация);
- инерционное осаждение аэрозолей (импакция);
- диффузионное осаждение аэрозолей;
- турбулентное осаждение аэрозолей.

Гравитационное осаждение заключается в том, что аэрозольные частицы во время движения в пробоотборной линии находятся под воздействием силы тяжести, в результате чего они непрерывно ускоряются вниз. Этому движению противодействует трение воздуха. Осевшие на основание (стенку) пробоотборной трубки аэрозоли могут задерживаться там и, как следствие, не доставлены до устройства детектирования. Существенными факторами воздействия на гравитационное осаждение являются скорость потока в трубе, размер и плотность частиц. Для таких потерь существенными являются горизонтальные компоненты пробоотборной линии [3].

Изучение процессов инерционного осаждения сводится к рассмотрению осаждения аэрозольных частиц в коленах (изгибах) пробоотборных линий. В связи с изменением векторов потока в коленах пробоотборных линий в отношении направления и скорости, частицы вследствие своей инерционности транспортируются к основанию (стенке) трубок и, таким образом, могут осажаться там полностью или частично. Данный процесс модели-

руется уравнением движения аэрозольной частицы при ее соударении с каким-либо предметом, что подробно рассмотрено в [3, 5, 7].

Диффузионное осаждение характерно для частиц с диаметром не более 0,1 мкм [3]. В результате броуновского движения такие частицы могут диффундировать в стенки линий пробоотбора и впоследствии оседают там. Вопросы диффузионного осаждения также предметно изучены и рассмотрены в [3, 5, 6].

При типовых параметрах пробоотбора (расход 30 л/мин, внутренний диаметр пробоотборной трубки 14 мм), расчетное число Рейнольдса Re составит порядка 2900. Это обуславливает необходимость дополнительно учитывать турбулентное осаждение частиц. Расчетные формулы для оценки эффективности осаждения частиц в трубках при наличии турбулентности приведены в методических указаниях МУ 34-70-119 [8].

Таким образом, можно заключить, что на данный момент все основные механизмы осаждения аэрозольных частиц при пробоотборе являются достаточно изученными и широко описанными в научно-технической литературе.

С точки зрения отечественных нормативных требований, методы оценки аэрозольных потерь представлены в методических указаниях МУ 34-70-119 [8] и типовой методике МТ 1.1.4.02.002.1388 «Измерение объемной активности аэрозолей в выбросах атомных станций» [9].

Согласно методике [9] потери аэрозолей при их транспортировке из контролируемого трубопровода (точка отбора пробы) до пробоотборного стенда (фильтра) определяются осаждением только в коленах пробоотборных (импульсных) трубок. Суммарная эффективность осаждения частиц в пробоотборной линии определяется регрессионным рядом:

$$\eta_{\Sigma} = \eta_1 + (1 - \eta_1)\eta_2 + (1 - \eta_1 - (1 - \eta_1)\eta_2)\eta_3 + \dots, \quad (1)$$

где η_1, η_2, η_3 – эффективность осаждения на последовательно расположенных коленах пробоотборной линии.

Методика [9] не учитывает потери аэрозольных частиц в прямолинейных горизонтальных и вертикальных участках пробоотборных линий. Такой подход, очевидно, может быть применим для пробоотборных линий с незначительной протяженностью, когда устройство детектирования или фильтродержатель расположены в непосредственной близости от точки отбора. Часто при практическом проектировании систем пробоотбора выполнение данного условия крайне затруднительно.

Расчетные зависимости для оценки аэрозольных потерь на горизонтальных и вертикальных участках достаточно информативно представлены в методических указаниях МУ 34-70-119 [8].

Несмотря на то, что в методических указаниях [8] приведены расчетные зависимости для оценки аэрозольных потерь в различных случаях, четкий структурированный алгоритм для практического применения не сформулирован. Кроме того (как и в [9]), в данном документе отсутствует метод количественной оценки потерь частиц непосредственно на входе в пробоотборный зонд – потеря частиц вследствие анизокINETИЧНОСТИ отбора. Несомненно, при выполнении всех условий изокINETИЧНОСТИ пробоотбора в соответствии с ОСТ 95 10171 [10] потери частиц на входе в пробоотборное устройство будут стремиться к нулю. Однако в реальных условиях безусловное выполнение всех требований [10] в части изокINETИЧНОСТИ не всегда осуществимо (например, ввиду различных режимов работы вентиляционной системы). Именно поэтому учет аэрозольных потерь вследствие анизокINETИЧНОСТИ также является важной составляющей.

Кроме того, неясен текущий статус методических указаний [8]. В рамках подготовки настоящей публикации не было обнаружено информации о текущем статусе данного документа.

Рассмотрим зарубежные методические рекомендации по учету аэрозольных потерь. В стандартах ДСТУ ISO 2889 [11], ISO 2889 [12] представлен комплекс расчетных формул для оценки осаждения аэрозолей в системе. Данный комплекс основан на модели, подробно рассмотренной в приложении В американского стандарта ANSI/HPS N13.1 [13]. В данной модели применен дифференцированный подход, заключающийся в последовательном математическом описании всех процессов взаимодействия частиц в системе пробоотбора с возможностью получения на выходе общего коэффициента потерь, учитывающего потери на всех участках пробоотборной системы без исключения. Аналогичный подход изложен в немецком стандарте DIN 25423-1:1999-12 [14].

В приведенных стандартах также рассмотрены алгоритмы оценки аэрозольных потерь при наличии разности линейных скоростей контролируемой среды во входном отверстии зонда и в точке отбора контролируемого воздушного потока вентиляционной системы (анизокинетичный пробоотбор). Положение зондов соосно ориентировано навстречу вектору потока воздуха в венткоробе, поэтому величину потерь аэрозольных частиц определяют исключительно их аэродинамические свойства, выраженные отношением, определяющим условие изокинетичности [11, 12]:

$$\epsilon_v = \frac{v_0}{v_s}, \tag{2}$$

где v_0 – линейная скорость в вытяжном венткоробе, м/с; v_s – линейная скорость на входе в пробоотборный зонд, м/с.

Для различных ϵ_v можно определить соотношение измеренной концентрации в пробе C к истинной C_0 в исследуемом потоке. В табл. 1 представлены такие соотношения, полученные экспериментальным путем [11, 12]. Вклад становится существенным с увеличением размера частиц и разницы скоростей.

В стандарте [14] учитывается также диффузионное осаждение, которое актуально для высокодисперсных аэрозолей.

Итоговый поправочный коэффициент потерь $k_{\text{пот}}$ радиоактивных аэрозолей при их транспортировке от точки отбора до устройства детектирования в отечественных и зарубежных источниках вычисляются по формуле [9, 14]:

$$k_{\text{пот}} = \frac{1}{1 - \eta_{\Sigma}}, \tag{3}$$

Таким образом, зарубежная нормативная документация дополнительно предполагает учет следующих эффектов в системах пробоотбора:

- потери вследствие анизокинетичности на входе в пробоотборное устройство;
- потери в импульсной (транспортной) линии при доставке пробы к устройству детектирования за счет диффузионного осаждения.

Учитываемые физические эффекты при оценке потерь аэрозолей для различных регламентирующих документов представлены в табл. 2.

Рассмотрим количественно вклад основных эффектов в суммарные потери частиц. Для оценки вклада прямолинейных участков в общую величину потерь рассмотрим характерную пробоотборную линию, исходные данные по которой приведены в табл. 3. Предполагаем, что пробоотбор является заведомо изокинетичным, и тем самым, потери вследствие анизокинетичности на входе в пробо-

Таблица 1
Определение эффективности осаждения частиц η_0 вследствие нарушения условий изокинетичности пробоотбора
Determination of the efficiency of particle deposition η_0 due to violation of the conditions of isokinetic sampling

ϵ	η C C_0		
	МКМ	МКМ	МКМ

Примечание: d_p – среднее значение диаметра частиц в потоке

Таблица 2
Учитываемые физические эффекты при оценке потерь аэрозолей для различных регламентирующих документов
Physical effects taken into account when assessing aerosol losses for various regulatory documents

Физический эффект	Наименование регламентирующего документа				
	MT 1.1.4.02.002.1388	МУ 34-70-119	ДСТУ ISO 2889–2001 (ISO 2889)	ANSI/HPS N13.1	DIN 25423-1
Седиментация	–	+	+	+	+
Импакция	+	+	+	+	+
Турбулентное осаждение	–	+	+	+	+
Диффузионное осаждение	–	–	+	+	+
Анизокинетичность	–	–	+	+	+

Таблица 3
Исходные данные для расчета
Initial data for calculation

Параметр	Значение
Объемный расход пробоотбора, л/мин ($\text{м}^3/\text{с}$)	30 (3,25)
Внутренний диаметр пробоотборной трубки, мм	14
Количество изгибов (90°), шт.	6

отборное устройство не учитываются. Все изгибы транспортной линии соответствуют 90° и выполнены в соответствии с требованиями [10]. Средний диаметр контролируемых частиц будем рассматривать в диапазоне от 1 до 10 мкм при плотности $1 \text{ г}/\text{см}^3$, что также позволяет пренебречь диффузионным осаждением.

Результаты расчетов эффективности осаждения аэрозольных частиц для данной линии при различных длинах горизонтальных и вертикальных участков и средних размерах частиц представлены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что вклад в осаждение на прямолинейных участках вносят потери за счет гравитационного осаждения на горизонтальных участках. Вклад турбулентного осаждения становится заметным только для крупных частиц диаметром более 10 мкм [15], а также при пара-

Таблица 4

Результаты расчетов эффективности осаждения и коэффициента потерь аэрозольных частиц для различных исходных ситуаций
Calculation results of the deposition efficiency and the loss coefficient of aerosol particles for various initial situations

№ п/п	L _в , м	L _г , м	d _{ср} , мкм	η _{Σ1}	η _{Σ2}	K _{пот1}	K _{пот2}	A, %
1	0	5	1	0,021	0,017	1,021	1,017	0,41
2	0	10	1	0,025	0,017	1,025	1,017	0,83
3	0	20	1	0,033	0,017	1,034	1,017	1,67
4	0	50	1	0,057	0,017	1,061	1,017	4,30
5	5	0	1	0,017	0,017	1,017	1,017	0
6	10	0	1	0,017	0,017	1,017	1,017	0
7	20	0	1	0,017	0,017	1,017	1,017	0
8	50	0	1	0,017	0,017	1,017	1,017	0
9	0	5	2	0,082	0,067	1,089	1,072	1,67
10	0	10	2	0,098	0,067	1,108	1,072	3,41
11	0	20	2	0,128	0,067	1,147	1,072	7,06
12	0	50	2	0,221	0,067	1,283	1,072	19,75
13	5	0	2	0,067	0,067	1,072	1,072	0
14	10	0	2	0,067	0,067	1,072	1,072	0
15	20	0	2	0,067	0,067	1,072	1,072	0
16	50	0	2	0,067	0,067	1,072	1,072	0
17	0	5	4	0,287	0,237	1,403	1,311	7,06
18	0	10	4	0,337	0,237	1,510	1,311	15,20
19	0	20	4	0,438	0,237	1,780	1,311	35,86
20	0	50	4	0,740	0,237	3,852	1,311	>100
21	5	0	4	0,237	0,237	1,311	1,311	0
22	10	0	4	0,237	0,237	1,311	1,311	0
23	20	0	4	0,237	0,237	1,311	1,311	0
24	50	0	4	0,237	0,237	1,311	1,311	0
25	0	5	10	0,912	0,862	12,33	7,246	70,18
26	0	10	10	→1	0,862	>50	7,246	>100
27	0	20	10	→1	0,862	>50	7,246	>100
28	0	50	10	→1	0,862	>50	7,246	>100
29	5	0	10	→1	0,862	>50	7,246	>100
30	10	0	10	→1	0,862	>50	7,246	>100

Примечание:L_г – длина горизонтальных участков линии, м;L_в – длина вертикальных участков линии, м;d_{ср} – средний диаметр аэрозольных частиц, мкм;η_{Σ1} и K_{пот1} – соответственно, суммарная эффективность осаждения и коэффициент потерь частиц, рассчитанные согласно МУ 34-70-119 [8];

ДСТУ ISO 2889 [11] (ISO 2889 [12]), ANSI/HPS N13.1 [13], DIN 25423-1:1999 [14];

η_{Σ2} и K_{пот2} – соответственно, суммарная эффективность осаждения и коэффициент потерь частиц, рассчитанные согласно МТ 1.1.4.02.002.1388 [9];A – коэффициент, равный 100 %*(K_{пот1} – K_{пот2})/K_{пот2} и показывающий разницу между коэффициентами K_{пот1} и K_{пот2} в %

метрах пробоотбора с большими числами Рейнольдса. Потери за счет осаждения на прямолинейных горизонтальных участках могут возрастать как с увеличением длины горизонтальной составляющей участка, так и с увеличением среднего размера рассматриваемых частиц, а также плотности частиц.

На рис. 1 представлена зависимость коэффициента A от длин горизонтальных прямолинейных участков для частиц с размерами от 1 до 10 мкм.

В методике МТ 1.1.4.02.002.1388-2017 [9] указано, что основную часть аэрозольных частиц в радиоактивной пробе составляют частицы с размером до 2 мкм. Представленные к практическому применению в [9] значения эффективности осаждения в зависимости от количества колен также рассчитаны для частиц с размером до 2 мкм. Сравнительный анализ полученных данных показывает, что алгоритм [9] показывает приемлемые результаты (A ≈ 5%) при следующих граничных условиях: дисперсность частиц 1-2 мкм, протяженность горизонтальных участков до 15 м, отсутствие выраженного турбулентного течения с высокими числами Рейнольдса (>10⁵).

Однако уже при незначительном превышении данных граничных условий вклад в суммарные аэрозольные потери, обусловленный прямолинейными участками линий, становится ощутимым. Так, например, при увеличении длины горизонтальной составляющей линии с

15 до 25 м и для частиц со средним диаметром 4 мкм соотношение эффективностей гравитационного и инерционного эффектов будет составлять порядка 1,5 (коэффициент A равен 50%). Как известно из практики [16], на действующих ОИАЭ протяженность пробоотборных линий может значительно превышать рассмотренные граничные значения.

В работе [16] при анализе практических исследований дисперсного состава частиц вентиляционных систем АЭС и потерь в пробоотборных линиях приводятся данные, что на аэрозольных частицах размером более 2 мкм может находиться более 50 % активности долгоживущих аэрозолей в пробе, а потери в аэрозольной линии при длине 20 м без изгибов приводят к кратным изменениям активности отобранной пробы. Возможность наличия на ОИАЭ частиц со средним диаметром более 2 мкм также рассматривается в [15].

Заключение

Как показывает представленный сравнительный анализ, удобный упрощенный алгоритм [9] применим для распространенных частных случаев, но не охватывает множества вариантов, встречающихся на практике. Кроме того, как было отмечено, представительность пробоотбора достигается в совокупности выбором точки пробоотбора и изокинетичностью.

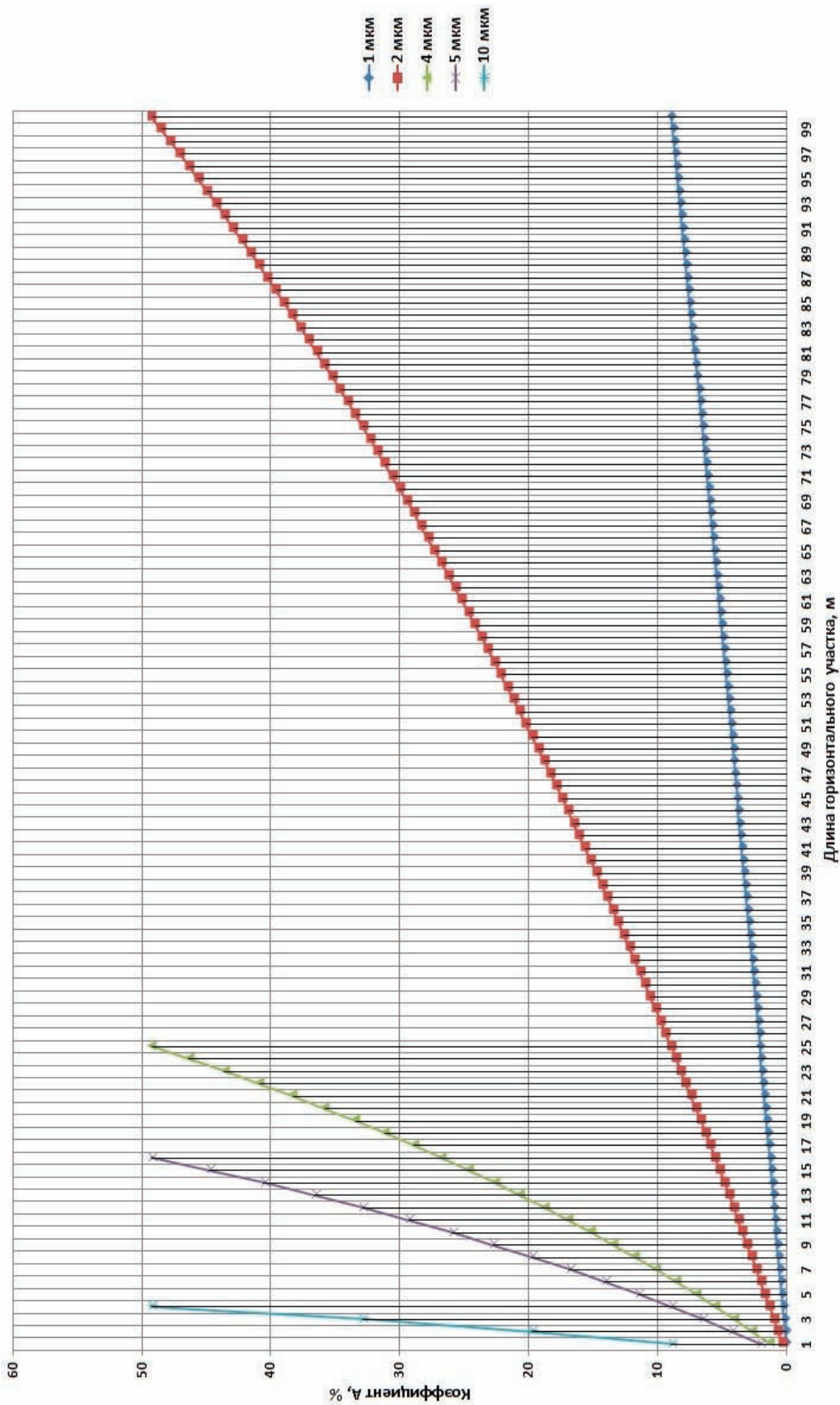


Рис. 1. Зависимость коэффициента A от длин горизонтальных прямолинейных участков для частиц с размерами от 1 до 10 мкм
 Fig.1. Dependence of the coefficient A on long horizontal straight sections for particles with sizes from 1 to 10 μm

Корректный расчет аэрозольных потерь уже на этапе проектирования системы пробоотбора позволяет оптимизировать конструкционные решения. Качественный выбор компоновочных решений позволяют минимизировать протяженности линий доставки проб. Однако структурированный алгоритм оценки потерь необходим и при эксплуатации, поскольку на практике большинство пробоотборных систем далеки от идеальных параметров.

Выходом из сложившейся ситуации может быть разработка универсального алгоритма с вариативностью набора учитываемых физических эффектов в зависимости от исходных параметров. В качестве входных данных могут быть использованы средний размер и плотность аэрозолей, число Рейнольдса, общая протяженность горизонтальных и/или вертикальных участков, количество поворотов и иные параметры системы пробоотбора. Исходя из совокупности исходных данных будет подбираться набор физических эффектов, которые следует учитывать. Универсальный алгоритм может быть оформлен в виде методических указаний (рекомендаций) и дополнен следующими общими данными:

- характерные распределения дисперсности (среднего размера, плотности) частиц для различных типов ОИАЭ и источников аэрозолей;
- порядок выбора точки отбора пробы и построения

изокинетичного пробоотбора [4];

- теоретические данные по физическим эффектам, которые следует учитывать при оценке аэрозольных потерь, с указанием однозначных математических зависимостей [8, 10–12, 14];
- примеры расчета и справочные данные для наиболее характерных параметров элементов пробоотборных систем;
- методические основы экспериментального определения показателей эффективности спроектированной системы пробоотбора.

Формирование теоретической базы может совокупно основываться на рассмотренных алгоритмах [8, 10, 11, 12, 14] с созданием расчетной справочной базы, подкрепленной практическими исследованиями (в том числе проведенными ранее [15]).

Внедрение универсального алгоритма в перспективе может привести к следующим эффектам:

- повышение качества проектирования пробоотборных систем на вновь создаваемых ОИАЭ и, как следствие, достоверности результатов радиационного контроля в целом;
- введение обоснованно-консервативного подхода к учету неопределенностей, обусловленных потерями в пробоотборном тракте, при расчете выбросов радиоактивных веществ в атмосферу и лучевых нагрузок на персонал.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Нормы радиационной безопасности (НРБ–99/2009). Санитарные правила и нормативы СанПин 2.6.1.2523–09. Утв. Мин-вом здравоохранения РФ 07.07.2009. Введ. 01.09.2009. М.: Роспотребнадзор, 2009. 68 с.
2. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010). Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612–10. Взамен СП 2.6.1.799–99. Утв. Министерством юстиции РФ. Введ. 26.04.2010. М., 61 с.
3. Фукс Н.А. Механика аэрозолей / Под ред. Фука Н.А. М.: Изд-во АН СССР, 1955. 351 с.
4. Кочерыгин М.В., Павлов С.В., Лачугин А.В. О выборе точек отбора проб при проектировании автоматизированных систем для контроля объемной активности радиоактивных аэрозолей из вентиляционных труб на объектах атомной // АНРИ. Аппаратура и новости радиационных измерений. 2018. № 2. С. 2–11.
5. Райст П. Аэрозоли. Введение в теорию / Под ред. Райст П. М.: Мир, 1987. 278 с.
6. Спурный К., Йех Ч., Седлачек Б., Шторк О. Аэрозоли. М.: Атомиздат, 1964.
7. Математические модели аспирации аэрозолей в тонкостенные пробоотборники / Под ред. А.К. Гильфанов, Ш.Х. Зарипов. Казань: Казан. ун-т, 2012. 120 с.
8. Методические указания по отбору проб радиоактивных аэрозолей на атомных станциях. Требования к проектированию: Методические указания МУ 34-70-119–85. Главное научно-техническое управление энергетики и электрификации. Введ. 1985–07–01. М., 1986. 18 с.
9. МТ 1.1.4.02.002.1388–2017. Измерение объемной активности аэрозолей в выбросах атомных станций: приказ АО «Концерн Росэнергоатом» от 01.02.2018г. № 9/123-П. М., 2017. 33 с.
10. ОСТ 95 10171–86. Охрана природы. Атмосфера. Отбор проб газоаэрозольных выбросов АЭС на содержание радионуклидов: Требования к условиям отбора проб. Введ. 20.09.1986. М., 1986. 13 с.
11. ДСТУ ISO 2889–2001 Загальні принципи відбирання проб радіоактивних речовин із повітря (ISO 2889:1975, IDT): національний стандарт України. Київ: ДЕРЖСПОЖИВ СТАНДАРТ, 2003. 37 с.
12. ISO 2889:2010. Sampling Airborne Radioactive Materials from the Stacks and Ducts of Nuclear Facilities. Start Date 29-Jan-2010. 2010. 103 p.
13. ANSI/HPS N13.1–1999. Sampling and Monitoring Releases of Airborne Radioactive Substances from and Ducts of Nuclear Facilities. American National Standard, New York, Approved 12 January 1999 American National Standards Institute, Inc. 2011. 111 p.
14. DIN 25423-1:1999-12. Probeentnahme bei der Radioaktivitätsüberwachung der Luft. Teil 1–3. Allgemeine Anforderungen. Berlin, 2000.
15. Довыдьков С.А., Огородников Б.И. Оценка осаждения радиоактивных аэрозолей в пробоотборном канале системы «Байпас» объекта «Укрытие». // Проблемы безпеки атомних електростанцій і чорнобиля вип. 2007. № 7. С. 110–116.
16. Полянцева С.С., Пырклов И.В., Григорьев Е.И. Актуальные вопросы контроля газоаэрозольных выбросов на АЭС. // АНРИ. Аппаратура и новости радиационных измерений 2009. №2. С. 37–46.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.06.2021. Принята к публикации: 05.09.2021.

REFERENCES

1. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009). Sanitary Rules and Regulations SanPiN 2.6.1.2523-09. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation 07.07.2009; Introduction 01.09.2009. Moscow Publ., 2009. 68 p. (In Russ.).
2. Basic Sanitary Rules for Ensuring Radiation Safety (OSPORB 99/2010). Sanitary Rules and Regulations SP 2.6.1.2612-10. Instead of SP 2.6.1.799-99. Approved. The Ministry of Justice of the Russian Federation. Introduction 26.04. Moscow Publ., 2010. 61 p. (In Russ.).
3. Fuks N.A. Mechanics of Aerosols / Ed. Fuks N.A. Moscow, AN USSR Publ., 1955 351 p. (In Russ.).
4. Kocherygin M.V., Pavlov S.V., Lachugin A.V. On the Selection of Sampling Points in the Design of Automated Systems for Monitoring the Volume Activity of Radioactive Aerosols from Ventilation Pipes at Nuclear Power Facilities. ANRI. 2018;2:2-11 (In Russ.).
5. Raist P. Aerosols. Introduction to the Theory / Ed. Raist P. Moscow, Mir Publ., 1987. 278 p. (In Russ.).
6. Spurny K., Yekh Ch., Sedlachek B., Shtorkh O. Aerosols. Moscow, Atomizdat Publ., 1964 (In Russ.).
7. Ed. Gilfanov A.K., Zaripov Sh.Kh. Mathematical Models of Aerosol Aspiration into Thin-Walled Samplers. Kazan Publ., 2012. 120 p. (In Russ.).
8. Methodological Guidelines for Sampling Radioactive Aerosols at Nuclear Power Plants. Design Requirements. Methodological Guidelines: MU 34-70-119-85. Main Scientific and Technical Department of Energy and Electrification. Introduction 1985-07-01. Moscow Publ., 1986. 18 p. (In Russ.).
9. МТ 1.1.4.02.002.1388–2017. Measurement of the Volume Activity of Aerosols in the Emissions of Nuclear Power Plants. Put into Effect by the Order of JSC "Concern Rosenergoatom" Dated 01.02.2018 No. 9/123-P. Moscow Publ., 2017. 33 p. (In Russ.).
10. OST 95 10171–86. Nature Protection. Atmosphere. Sampling of Gas-Aerosol Emissions of Nuclear Power Plants for the Content of Radionuclides. Requirements for Sampling Conditions. Introduction 20.09.1986. Moscow Publ., 1986. 13 p. (In Russ.).
11. DSTU ISO 2889–2001 Official Principles of the Selection of Samples of Radioactive Speech iz Povitrya (ISO 2889:1975, IDT), the National Standard of Ukraine. Kiiv, DERZHSPZHIV STANDARD, 2003. 37 p. (In Ukr.).
12. ISO 2889:2010. Sampling Airborne Radioactive Materials from the Stacks and Ducts of Nuclear Facilities. Start Date 29-Jan-2010. 2010. 103 p.
13. ANSI/HPS N13.1–1999. Sampling and Monitoring Releases of Airborne Radioactive Substances from and Ducts of Nuclear Facilities. American National Standard, New York, Approved 12 January 1999 American National Standards Institute, Inc. 2011. 111 p.
14. DIN 25423-1:1999-12. Probeentnahme bei der Radioaktivitätsüberwachung der Luft Teil 1–3. Allgemeine Anforderungen. Berlin, 2000 (In Deutsch).
15. Dovydkov S.A., Ogorodnikov B.I. Assessment of the Deposition of Radioactive Aerosols in the Sampling Channel of the Bypass System of the Shelter Object. Problemi bezpeki atomnih elektrostansii i chornobilya vip. 2007;7:110-116 (In Ukr.).
16. Polyantsev S.S., Pyrkov I.V., Grigoriev E.I. Current Issues of Control of Gas-Aerosol Emissions at Nuclear Power Plants. ANRI. 2009;2:37-46 (In Russ.).

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 17.06.2021. Accepted for publication: 05.09.2021

Ильин Л.А.¹, Самойлов А.С.¹, Цовьянов А.Г.¹, Шинкарев С.М.¹, Шандала Н.К.¹, Ганцовский П.П.¹, Карев А.Е.¹, Кухта Б.А.¹, Симаков А.В.¹, Клочков В.Н.¹, Коренков И.П.¹, Лягинская А.М.¹, Паринов О.В.¹, Иванов В.К.², Чекин С.Ю.², Меняйло А.Н.², Туманов К.А.², Соломатин В.М.³, Измestьев К.М.⁴

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

Часть 2: Дозы и риски

¹Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

²МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

³АО «Прорыв», Москва

⁴АО «СХК», Северск

Контактное лицо: Александр Георгиевич Цовьянов: fmbc-fmba@bk.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка соответствия радиационной защиты персонала, работающего на комплексных экспериментальных установках АО «СХК», требованиям российских норм радиационной безопасности НРБ-99/2009 по ограничению обобщенного риска потенциального облучения и рекомендациям МАГАТЭ по неперевышению контрольного уровня минимально значимого радиационного риска.

Материалы и методы: В качестве исходных данных для предварительной оценки доз облучения персонала используются результаты радиационно-гигиенических исследований факторов радиационного воздействия на персонал, участвующий в производстве смешанного нитридного уран-плутониевого (СНУП) топлива на комплексных экспериментальных установках АО «СХК». Модели расчета радиационного риска потенциального облучения разработаны в соответствии с рекомендациями МКРЗ и МАГАТЭ.

Результаты: Предварительные оценки доз внешнего гамма-нейтронного ($2,5 \pm 0,5$ мЗв/год) и внутреннего облучения персонала (~ 1 мЗв/год¹) дают представление о текущих уровнях облучения работников комплексных экспериментальных установок. Эти уровни – результат воздействия источников ионизирующего излучения, связанных как с отработкой новых технологий, так и с остаточным радиоактивным загрязнением, обусловленным предыдущей деятельностью, не связанной с изготовлением СНУП-топлива. Представленные оценки доз относятся к сырью, прошедшему глубокую предварительную очистку от радиогенных примесей. При использовании в качестве сырья облученных ядерных материалов, уровни гамма-нейтронного облучения персонала будут значительно выше. Максимальным приращением обобщенного риска потенциального облучения за счёт годового облучения характеризуется женский персонал в возрасте 18 лет на начало облучения, для которого приращение этого риска равно $1,45 \times 10^{-4}$ год⁻¹, что в 1,37 раза ниже ограничения, установленного российскими нормами радиационной безопасности НРБ-99/2009: 2×10^{-4} год⁻¹. Все прогнозные значения пожизненной атрибутивной доли радиации (*LARF*) в смертности от злокачественных новообразований существенно меньше контрольного уровня минимально значимого риска, рекомендованного МАГАТЭ (*LARF*=5%), а максимальное значение *LARF*=2,8% достигается для женского персонала в возрасте 18 лет на начало облучения.

Заключение: Ограничения радиационных рисков потенциального облучения, установленных НРБ-99/2009, а также рекомендуемые МАГАТЭ по неперевышению контрольного уровня минимально значимого риска (МЗР), выполняются с большим запасом. Полученные результаты и разработанные методики будут использованы для обеспечения радиационной безопасности персонала при переходе от экспериментальных установок к опытно-промышленному внедрению технологии производства СНУП топлива.

¹ Оценочные расчеты проведены в предположении одинакового радиационного воздействия оксидов и нитридов урана и плутония на человека

Ключевые слова: смешанное нитридное уран-плутониевое топливо, радиационная безопасность, комплексная экспериментальная установка, дозы облучения персонала, радиационный риск, обобщенный риск потенциального облучения

Для цитирования: Ильин Л.А., Самойлов А.С., Цовьянов А.Г., Шинкарев С.М., Шандала Н.К., Ганцовский П.П., Карев А.Е., Кухта Б.А., Симаков А.В., Клочков В.Н., Коренков И.П., Лягинская А.М., Паринов О.В., Иванов В.К., Чекин С.Ю., Меняйло А.Н., Туманов К.А., Соломатин В.М., Измestьев К.М. Радиационно-гигиенические исследования экспериментального производства смешанного нитридного уран-плутониевого топлива на АО «СХК». Часть 2: Дозы и риски // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 39–45. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-39-45

DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-39-45

Radiation-Hygienic Investigations of Experimental Production of Mixed Nitride Uranium-Plutonium Fuel at JSC SChC. Part 2: Doses and Risks

L.A. Ilin¹, A.S. Samoilov¹, A.G. Tsovyanov¹, S.M. Shinkarev¹, N.K. Shandala¹, P.P. Gantsovsky¹, A.E. Karev¹, B.A. Kukhta¹, A.V. Simakov¹, Klochkov V.N.¹, Korenkov I.P.¹, A.M. Lyaginskaya¹, O.V. Parinov¹, V.K. Ivanov², S.Yu. Chekin², A.N. Menyailo², K.A. Tumanov², V.M. Solomatina³, K.M. Izmestev⁴

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

²A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

³JSC «Proryv», Moscow, Russia

⁴JSC «Siberian Chemical Combine», Seversk, Russia

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

ABSTRACT

Purpose: Assessment of the compliance of the radiation protection of workers at the complex experimental installations of JSC SChC with the requirements of the Russian radiation safety standards NRB-99/2009 to limit the generalized risk of potential exposure and the IAEA recommendations for not exceeding the control level of the minimum significant radiation risk.

Materials and methods: The results of radiation-hygienic investigations of radiation exposure factors affecting workers involved in the manufacture of mixed uranium-plutonium nitride (MUPN) fuel at the complex experimental installations of JSC SChC are used as the input data for the preliminary assessment of radiation doses to workers. The models for assessment of radiation risk of potential exposure have been developed in accordance with the recommendations of the ICRP and the IAEA.

Results: Preliminary estimates of the doses of external gamma-neutron (2.5 ± 0.5 mSv / year) and internal exposure of workers (~ 1 mSv/year¹) are related to the current levels of exposure of workers of complex experimental installations. These levels are the result of exposure to ionizing radiation sources associated both with the development of new technologies and with residual radioactive contamination resulting from previous activities not related to the manufacture of MUPN fuel. The presented dose estimates are related to the use of raw materials that have undergone deep preliminary purification from radiogenic impurities. When irradiated nuclear materials are used as raw materials, the levels of gamma-neutron exposure to workers will be significantly higher. The maximum increase in the generalized risk of potential exposure due to annual exposure is estimated for women aged 18 years at the beginning of exposure, for which the increase in this risk is 1.45×10^{-4} year⁻¹, which is 1.37 times lower than the limit established by the Russian radiation safety standards NRB-99/2009: 2×10^{-4} year⁻¹. All predicted values of the lifetime attributable fraction of radiation (LARF) in mortality from malignant neoplasms are significantly less than the control level of the minimum significant risk recommended by the IAEA (LARF = 5 %), and the maximum value of LARF = 2.8 % is achieved for women aged 18 years at the beginning of exposure.

Conclusion: Restrictions on the radiation risks of potential exposure, established by NRB-99/2009, as well as those recommended by the IAEA for not exceeding the reference level of the minimum significant risk, are met with a large reserve. The results obtained and the developed methods will be used to ensure the radiation safety of workers during the transition from experimental installations to pilot industrial implementation of the technology for the production of MUPN fuel.

¹ Preliminary estimates have been done under the assumption of a similar inhalation dose coefficients for intake of oxides of uranium and plutonium and of nitrides of uranium and plutonium for a man

Keywords: mixed nitride uranium-plutonium fuel, radiation safety, complex experimental installation, radiation dose to workers, radiation risk, generalized risk of potential exposure

For citation: Ilin LA, Samoilov AS, Tsovyanov AG, Shinkarev SM, Shandala NK, Gantsovsky PP, Karev AE, Kukhta BA, Simakov AV, Klochkov VN, Korenkov IP, Lyaginskaya AM, Parinov OV, Ivanov VK, Chekin SYu, Menyailo AN, Tumanov KA, Solomatin VM, Izmestevyev KM. Radiation-Hygienic Investigations of Experimental Production of Mixed Nitride Uranium-Plutonium Fuel at JSC SChC. Part 2: Doses and Risks. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):39-45. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-39-45

Введение

Проектное направление «Прорыв», несомненно, является одним из главных мировых проектов в ядерной энергетике. Предусматриваемое в рамках реализации этого проектного направления создание ядерных энергетических технологий нового поколения на базе замкнутого ядерного топливного цикла с использованием реакторов на быстрых нейтронах, работающих на новых видах топлива, будет характеризоваться «естественной безопасностью». Причем, это понятие распространяется как на сами реакторные установки, так и на весь топливный цикл, и оно включает в себя [1, 2]:

- исключение аварий на АЭС и на предприятиях ядерного топливного цикла, требующих эвакуации, и, тем более, отселения населения (техническая безопасность);
- радиационно-миграционную эквивалентность захораниваемых долгоживущих радиоактивных отходов и добываемого топливного сырья (экологическая безопасность).

Следует констатировать, что проблема обеспечения радиационной безопасности персонала, населения и охрана окружающей среды в атомной энергетике по-прежнему являются приоритетными. Согласно Указу Президента РФ «Об утверждении Основ государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу», подписанному 13 октября 2018 года, основная задача в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности – «защита в соответствии с принципом приемлемого риска». Оценка радиационных рисков имеет сегодня ключевое значение в комплексе проблем радиационной защиты персонала и населения. Этот подход полностью согласуется с современными требованиями «Международных основных норм безопасности МАГАТЭ» [3], где подчеркивается необходимость постоянного мониторинга персонала и населения как по дозам облучения, так и рискам возможной индукции радиационно-обусловленной онкологической заболеваемости. Вопросы

обеспечения радиационной безопасности населения при реализации всего замкнутого ядерного топливного цикла, в котором опасность для здоровья человека полученных радиоактивных отходов (РАО) не должна превышать опасности потребляемого ядерной энергетикой природного урана, подробно рассмотрены в работах российских специалистов [4–7].

В настоящей статье на основе результатов выполненных в 2018–2019 гг. радиационно-гигиенических исследований экспериментального производства смешанного нитридного уран-плутониевого (СНУП) топлива на АО «СХК», опубликованных в [8], приведены предварительные оценки доз облучения персонала. Целью статьи является оценка соответствия радиационной защиты персонала, работающего на комплексных экспериментальных установках (КЭУ) АО «СХК», требованиям российских норм радиационной безопасности НРБ-99/2009 [9] по ограничению обобщенного риска потенциального облучения и рекомендациям МАГАТЭ по непревышению контрольного уровня минимально значимого радиационного риска (МЗР) [10].

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

Оценка доз внешнего облучения

В работе [8] подробно дано описание методов и предварительных результатов проведения радиационно-гигиенического исследования по оценке параметров внешнего гамма-нейтронного излучения, которому подвергается персонал, участвующий в производстве нового вида топлива – СНУП-топлива на комплексных экспериментальных установках КЭУ-1 и КЭУ-2 АО «СХК». В этой работе показано, что основными источниками измеренных значений мощности AMBIENTНОГО эквивалента дозы (МАЭД) гамма-нейтронного излучения в помещениях КЭУ-1 являются боксы, где происходит прессование таблеток, дробление шашек и бракованных таблеток, а также временное хранение продукции. При этом отмечено, что наибольшие значения МАЭД зарегистрированы в тех боксах, в которых излучение сформировано загрязнением, обусловленным прошлой эксплуатацией, и не связано с фабрикой СНУП-топлива. Констатируется, что выявлен существенный вклад нейтронного излучения в формирование индивидуальных доз персонала, который на отдельных рабочих местах КЭУ-1 превышал вклад гамма-излучения. Анализ измеренных значений МАЭД на КЭУ-2 показал, что мощным источником внешнего излучения являлась нефункционирующая труба вытяжной вентиляции, проходящая над КЭУ-2. Оценка вклада гамма-излучения со стороны вытяжной трубы во внешнее облучение персонала, выполненная с помощью коллиматора, составила до 85 % на отдельных рабочих местах.

Материалы, приведенные в работе [8], явились исходными данными для проведения предварительной оценки доз внешнего облучения персонала при производстве СНУП-топлива на экспериментальных установках КЭУ-1 и КЭУ-2.

Оценки эффективной дозы внешнего облучения персонала определялись на основании результатов дозиметрического контроля рабочих мест и индивидуального дозиметрического контроля. Согласно [11] при наличии результатов измерения мощности AMBIENTНОГО эквивалента дозы (МАЭД) на рабочем месте эффективную дозу внешнего облучения $E^{ВНЕШ}$, мЗв, следует рассчитывать по формуле

$$E^{ВНЕШ} = 0,001 \times \sum_k \dot{H}^*(10)_k \times \Delta t_k, \quad (1)$$

где Δt_k – длительность выполнения k -ой операции работником в течение контролируемого периода в часах при средней МАЭД $\dot{H}^*(10)_k$, мкЗв/ч.

Поскольку производство экспериментальное, значения Δt_k – жестко не установлены и варьируют в широких пределах. Кроме того, как показали исследования динамики накопления индивидуального эквивалента дозы индивидуальными дозиметрами, регистрирующими результаты измерений на внутреннюю память, характер работы на ряде операций в соответствии с особенностями применяемой опытной технологии является периодическим: например, на операции прессования 10–20 мин облучения

сменяются перерывами на 10–20 мин. Таким образом, достоверно определить действительные или хотя бы оценочные значения Δt_k не представляется возможным. Значения $\dot{H}^*(10)_k$ существенно варьируют в зависимости от выполняемой операции (до двух порядков), что не позволяет принять Δt_k равными или определить оценку «сверху» для значения $E^{ВНЕШ}$ (такая оценка будет несостоятельна).

Данных недостатков лишен метод индивидуального дозиметрического контроля, поэтому в период с 9 октября по 13 ноября 2019 года всем работникам экспериментальной установки выдавались дозиметры различных типов: термолюминесцентный гамма-нейтронный дозиметр ДВГН-01, термолюминесцентный кожный дозиметр МКД тип Б, электронный прямопоказывающий дозиметр EPD-N2 и электронный накопительный дозиметр гамма и рентгеновского излучения DIS-1. Прогноз значений эффективных и эквивалентных доз в случае круглогодичной занятости персонала проводился по формуле:

$$H = \frac{1700}{k \times \Delta T} \times \sum_k [H_p(d)_k - H_p(d)_{\text{ФОНОВЫЙ}}], \quad (2)$$

где ΔT – длительность рабочего времени, в течение которого работник носил дозиметр, часы; k – количество работников участвующих в исследованиях, $H_p(d)_k$ – значение индивидуального эквивалента дозы, накопленного дозиметром k -го работника, мЗв, $H_p(d)_{\text{ФОНОВЫЙ}}$ – показания фонового дозиметра, экспонировавшегося в месте хранения дозиметров, мЗв.

По итогам анализа и обобщения полученных данных о закономерностях формирования полей фотонного и нейтронного излучения на рабочих местах персонала КЭУ-1 и КЭУ-2, подробно изложенных в [8], выполнены предварительные оценки дозы внешнего облучения, представленные в табл. 1.

Необходимо подчеркнуть, что оценки дозы внешнего облучения, приведенные в табл. 1, относятся к сырью, прошедшему глубокую предварительную очистку от радиогенных примесей. При использовании в качестве сырья для изготовления СНУП-топлива облученных ядерных материалов, уровни гамма-нейтронного облучения персонала ожидаются значительно выше и будут отличаться от представленной в статье картины.

Оценка доз внутреннего облучения

В работе [8] также дано подробное описание методов и предварительных результатов проведения радиационно-гигиенического исследования по определению физико-химических свойств радиоактивных аэрозолей, ответственных за внутренне облучение персонала, участвующего в производстве СНУП-топлива на экспериментальных установках АО «СХК». В рамках исследования физико-химических свойств проводилось изучение радионуклидного, дисперсного состава аэрозолей, оценивался тип соединения при ингаляции, определялись морфологические и структурные характеристики аэрозольных частиц, реакционные свойства аэрозолей в процессе выхода в воздуш-

Таблица 1.

Оценки дозы внешнего облучения персонала КЭУ-1 и КЭУ-2 на рабочих местах
Estimates of the external exposure dose to the personnel of KEU-1 and KEU-2 at workplaces

Облучаемый орган	Среднее значение индивидуальной эффективной/эквивалентной дозы	
	за смену, мкЗв/(6 час)	за год, мЗв/год
Все тело, гамма-излучение	$7,4^{@} \pm 1,5^S$	$2,1^{@} \pm 0,4$
Все тело, нейтронное излучение	$1,5^{@} \pm 0,3$	$0,4^{@} \pm 0,1$
Хрусталик глаза	$8,0^{\#} \pm 1,8$	$2,3^{\#} \pm 0,5$
Кожа лица	$10^{\#} \pm 2$	$2,7^{\#} \pm 0,6$
Гонады	$12^{\#} \pm 5$	$3,4^{\#} \pm 1,3$
Кожа кистей рук	$680^{\#} \pm 180$	$190^{\#} \pm 50$

Примечание: @ – эффективная доза; # – эквивалентная доза; S – оценка стандартного отклонения

ную среду рабочей зоны и дальнейшего старения, а также конечные химически стабильные продукты окисления.

Согласно предварительным результатам исследований проб аэрозолей [8] суммарная активность альфа-излучающих нуклидов в пробах определяется преимущественно изотопами ^{239}Pu и ^{240}Pu – свыше 80 %. Во всех пробах выявлено преобладание медленно-растворимых соединений, их вклад находится в диапазоне (76–86) %. Наличие быстрорастворимых соединений (9–12) % может быть обусловлено особенностями морфологии и дисперсного состава частиц. Исследования дисперсного распределения аэрозолей выполнены для различных условий работы (наработка ШУП-топлива, период профилактических и ремонтных работ) и разных рабочих мест. Установлено, что типовым является бимодальное распределение аэрозольных частиц. Так, например, в операторской зоне КЭУ-1 приработке ШУП-топлива значение активностного медианного аэродинамического диаметра (АМАД) субмикронной фракции составило 400 нм с вкладом в объемную активность (ОА) 37 %, а значение АМАД грубодисперсной фракции, вероятно, обусловленное операциями прессования и дробления, составило более 9 мкм. Исследования морфологических и структурных характеристик показали, что большая часть исследованных частиц являются агрегатами на основе оксида урана и конгломератами на основе оксидов кремния, кальция, железа, алюминия, магния и др., которые содержат субмикронные включения индивидуальных уран-содержащих частиц или их агрегатов, средний размер которых составляет порядка 100 нм. Средний размер агрегатов и конгломератов, содержащих уран, варьирует от 0,46 до 9,9 мкм. При ингаляционном поступлении и последующем взаимодействии с жидкостями тела данные конгломераты наноструктурированных частиц могут распадаться на индивидуальные частицы. В этом случае, несмотря на присутствие в воздухе рабочей зоны грубодисперсных аэрозолей, внутреннее облучение будет определяться частицами субмикронного и, возможно, нанометрового диапазона. В работе [8] отмечено, что выявлена высокая реакционная способность ШУП-соединений, обуславливающая практически мгновенное окисление торакальной фракции аэрозолей ШУП-топлива при контакте с воздушной средой. По итогам совокупных исследований аэрозольных частиц сделан вывод, что сложный морфологический и дисперсный состав в совокупности со сложным химическим составом, обусловленным процессами старения аэрозолей, может привести к кардинальному отличию процессов биокинетики ШУП-аэрозолей в организме человека, процесса дозообразования и, следовательно, большей степени радиационной опасности по сравнению с принятыми в моделях МКРЗ для U и Pu.

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

Поскольку значения дозовых коэффициентов для ингаляционного поступления аэрозолей ШУП-топлива отсутствуют, оценочные расчеты в предположении одинакового радиационного воздействия оксидов и нитридов урана и плутония на человека дают относительно низкие значения текущих годовых ожидаемых эффективных доз облучения персонала КЭУ – в районе одного мЗв.

В связи с отмеченными неопределенностями в оценке дозы внутреннего облучения персонала по результатам контроля радиоактивных аэрозолей в воздухе большое значение приобретают методы оценки дозы внутреннего облучения по измерениям биопроб персонала. В рамках данного исследования была адаптирована к условиям ре-

шаемой задачи и аттестована методика одновременного определения содержания урана, плутония и америция в пробах мочи, что позволило повысить чувствительность используемого альфа-спектрометрического метода.

Полученные результаты говорят в пользу предположения о незначительных уровнях поступления трансурановых элементов в организм обследованного персонала. Вместе с тем, необходимо учитывать, что зачастую в практике дозиметрического контроля внутреннего облучения имеет место несовпадение оценок, получаемых с использованием биофизических методов, с оценками, получаемыми в результате дозиметрического контроля рабочих мест (ДКРМ, группового контроля). Исходя из того, что данное исследование носило пилотный характер, в дальнейшем необходимо проведение специальной работы по согласованию между собой методических аспектов этих взаимодополняющих друг друга подходов с целью получения при их использовании непротиворечивых результатов.

Прогноз радиационных рисков

При дозах облучения менее 1 Зв радиационный риск, т.е. вероятность радиационно-индуцированного случая заболевания или смерти [12], хорошо оценивается величиной пожизненного атрибутивного риска (*LAR*, от англ. Lifetime Attributable Risk) [13, 14].

В работе [15] показано, что если человек облучался неоднократно, в разных возрастах, то величину *LAR* следует рассчитывать по формуле:

$$LAR(s, e, g_1, \dots, g_n, d_1, \dots, d_n) = \frac{1}{DDREF} \cdot \sum_{a=e}^{a_{max}} \left[\frac{S(s, a)}{S(s, e)} \cdot EAR(s, a, g_1, \dots, g_n, d_1, \dots, d_n) \right], \quad (3)$$

где *EAR* – избыточная абсолютная частота радиационного риска (от англ.: Excess Absolute Rate); *S* – функция дожития; *s* – пол; *e* – достигнутый возраст (здесь и далее – в годах); *a* – возраст дожития; g_1, \dots, g_n – возраст на момент облучения и d_1, \dots, d_n – соответствующие годовые эквивалентные дозы облучения в органах и тканях, Зв; *n* – число годовых облучений; *DDREF* – коэффициент эффективности дозы и мощности дозы; $a_{max} = 100$ лет – максимальный возраст дожития; формулы для вычисления *EAR* используются в соответствии с рекомендациями МКРЗ [14]; Применялся *DDREF*=2 для солидных злокачественных новообразований (ЗНО) и *DDREF*=1 для лейкозов также в соответствии с рекомендациями МКРЗ [14].

Другой часто используемой метрикой пожизненного радиационного риска является пожизненная атрибутивная доля радиации в этиологии рассматриваемого случая заболевания или смерти (*LARF*, от англ. Lifetime Attributable Risk Fraction) [10, 13].

$$LARF = \frac{LAR}{LAR + LBR} \cdot 100\% \quad (4)$$

где *LAR* определяется выражением (3), а *LBR* (от англ. Lifetime Baseline Risk) – величина пожизненного фонового (не связанного с облучением) риска, вычисляется по следующей формуле:

$$LBR(s, e) = \sum_{a=e}^{a_{max}} \lambda_0(s, a) \cdot \frac{S(s, a)}{S(s, e)} \quad (5)$$

в которой λ_0 – фоновый (не связанный с облучением) показатель риска; остальные обозначения – такие же, как в формуле (3).

В контексте данной работы величины *LAR* (3) и *LARF* (4), (5) вычислялись для радиационно-обусловленных случаев смерти от ЗНО.

Используя определения пожизненных рисков (3–5) и оценки доз внешнего облучения всего тела, приведенные в табл. 1, можно рассчитать величины *LAR* и *LARF* для персонала КЭУ-1 и КЭУ-2. На рис. 1, 2 приведены прогнозные значения *LAR* смертности от ЗНО, в зависимости

от пола и возраста персонала на начало облучения, для сценариев годового облучения и при ежегодном облучении, соответственно.

Значения LAR на рис. 1 (для сценария однократного годового облучения) соответствуют понятию НРБ-99/2009 обобщенного риска для ситуаций потенциального облучения («произведение вероятности события, приводящего к облучению, и вероятности смерти, связанной с облучением» [9]). Согласно НРБ-99/2009 [9], ограничение обобщенного риска потенциального облучения (ОРПО) составляет 2×10^{-4} год⁻¹. Максимальным приращением LAR за счёт годового облучения характеризуется женский персонал в возрасте 18 лет на начало облучения, для которого приращение $LAR = 1,45 \times 10^{-4}$ год⁻¹, что существенно ниже ограничения ОРПО = 2×10^{-4} год⁻¹ (в 1,37 раза).

Значения LAR на рис. 2 (для сценария ежегодного облучения) следует сопоставлять с граничной суммарной величиной ОРПО (за счёт ежегодного максимального прироста 2×10^{-4} год⁻¹), накопленной за прогнозируемый период облучения. Последний можно оценить, как прогнозируемое число лет облучения персонала от определённого возраста на начало облучения до возраста 65 лет включительно. Ограничение суммарного ОРПО, равное 2×10^{-4} год⁻¹ × [66 лет – возраст на окончании облучения], представлено на рис. 2 прямой линией «Ограничение суммарного ОРПО». Все прогнозные значения LAR для персонала КЭУ-1 и КЭУ-2 существенно меньше этого ограничения суммарного ОРПО, минимум в 2,5 раза: максимальная величина граничного суммарного ОРПО = $9,6 \times 10^{-3}$, в то время как для женского персонала возраста 18 лет на начало облучения, имеющего максимальные радиационные риски, суммарный $LAR = 3,8 \times 10^{-3}$. Для остальных возрастов отношение радиационного риска персонала к граничному значению ещё меньше.

На рис. 3 приведены прогнозные значения $LARF$ смертности от ЗНО, в зависимости от пола и возраста персонала на начало облучения, при ежегодном облучении. МАГАТЭ [10] характеризует контрольный уровень МЗР величиной $LARF = 5\%$, при условии накопленных индивидуальных доз облучения в среднем 100 мЗв и объёме наблюдений за когортой порядка 4 млн. чел.-лет. Последнее число соответствует продолжительности наблюдения 50 лет за когортой 80 тыс. человек. Показано, что с уменьшением числа чел.-лет наблюдения в когорте, МЗР увеличивается [16]. Все прогнозные значения $LARF$ на рис. 3 существенно меньше МЗР $LARF = 5\%$, а максимальное значение $LARF = 2,8\%$ достигается для женского персонала в возрасте 18 лет на начало облучения. Это означает, что для персонала КЭУ-1 и КЭУ-2 риски ЗНО, обусловленные существующими полями излучений на рабочих местах, невозможно выявить даже при его пожизненном медицинском наблюдении.

В данном исследовании пожизненный радиационный риск (LAR) персонала за счёт внешнего гамма- и нейтронного облучения всего тела на рабочих местах КЭУ-1 и КЭУ-2 (суммарно в дозе 2,5 мЗв за год), как минимум, в 1,37 раза меньше, чем ограничение ОРПО = 2×10^{-4} год⁻¹, установленное НРБ-99/2009 [9]. Это справедливо для женского персонала в возрасте 18 лет ($LAR = 1,45 \times 10^{-4}$ год⁻¹), и оставшаяся дозовая квота до достижения ограничения ОРПО = 2×10^{-4} (например, ожидаемая эффективная доза внутреннего облучения) для этой группы персонала не должна превышать 0,96 мЗв/год. Для мужского персонала в возрасте 18 лет $LAR = 1,14 \times 10^{-4}$ год⁻¹, и оставшаяся дозовая квота до достижения ограничения ОРПО = 2×10^{-4} составляет уже 1,9 мЗв/год. С увеличением возраста оставшаяся дозовая квота по потенциальному облучению увеличивается, вплоть до 15 мЗв/год и 20 мЗв/год для женщин и мужчин, соответственно.

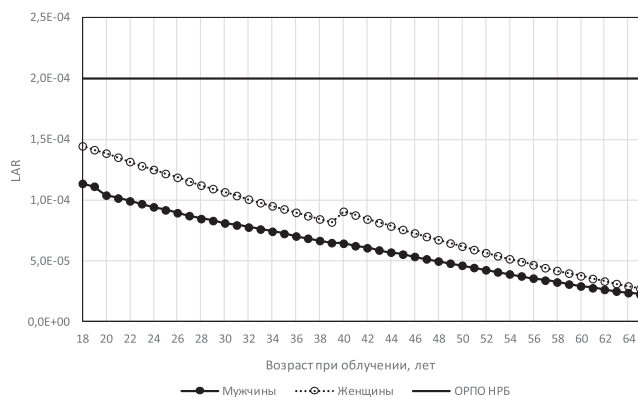


Рис. 1. Прогнозные значения пожизненного атрибутивного риска (LAR) смертности от ЗНО, в зависимости от пола и возраста персонала на начало облучения, после годового внешнего гамма-облучения в дозе 2,1 мЗв год⁻¹ и годового внешнего нейтронного облучения в дозе 0,4 мЗв год⁻¹; ограничение ОРПО = 2×10^{-4} год⁻¹, в соответствии с НРБ-99/2009 [9]

Fig. 1. Predicted values of the lifetime attributable risk (LAR) of mortality from cancer, depending on the sex and age of the personnel at the beginning of exposure, after an annual external gamma irradiation at a dose of 2.1 mSv year⁻¹ and an annual external neutron irradiation at a dose of 0.4 mSv year⁻¹; limitation of ORPO = 2×10^{-4} year⁻¹, in accordance with NRB-99/2009 [9]

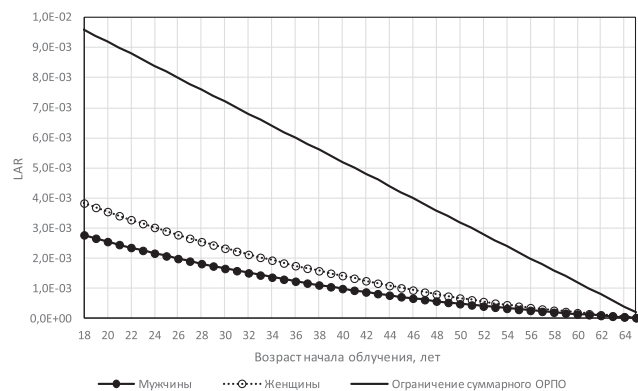


Рис. 2. Прогнозные значения пожизненного атрибутивного риска (LAR) смертности от ЗНО, в зависимости от пола и возраста персонала на начало облучения, при ежегодном внешнем гамма-облучении в дозе 2,1 мЗв год⁻¹ и внешнем нейтронном облучении в дозе 0,4 мЗв год⁻¹; ограничение суммарного ОРПО = 2×10^{-4} год⁻¹ × [прогнозируемое число лет облучения]

Fig. 2. Predicted values of lifetime attributable risk (LAR) of mortality from cancer, depending on gender and age of personnel at the beginning of exposure, with annual external gamma irradiation at a dose of 2.1 mSv year⁻¹ and external neutron irradiation at a dose of 0.4 mSv year⁻¹; total ORPO limit = 2×10^{-4} year⁻¹ × [predicted number of years of exposure]

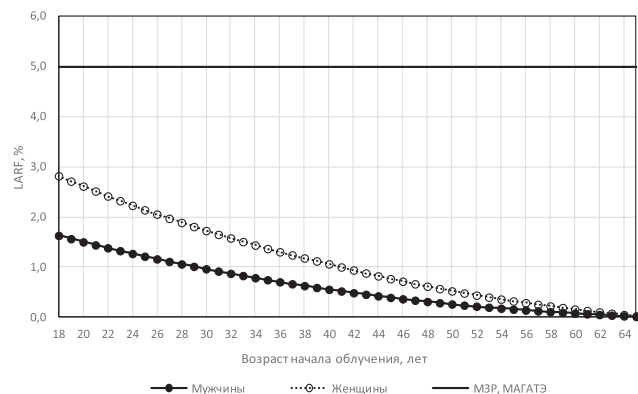


Рис. 3. Прогнозные значения пожизненной атрибутивной доли радиации ($LARF$, %) в смертности от ЗНО, в зависимости от пола и возраста персонала на начало облучения, при ежегодном внешнем гамма-облучении в дозе 2,1 мЗв год⁻¹ и внешнем нейтронном облучении в дозе 0,4 мЗв год⁻¹. Минимально значимый риск (МЗР, МАГАТЭ): $LARF = 5\%$

Fig. 3. Predicted values of the lifetime attributable fraction of radiation ($LARF$, %) in mortality from cancer, depending on the sex and age of the personnel at the beginning of exposure, with an annual external gamma irradiation at a dose of 2.1 mSv year⁻¹ and external neutron irradiation at a dose of 0.4 mSv year⁻¹. Minimum significant risk (MHR, IAEA): $LARF = 5\%$

Ограничение по суммарному ОРПО за всё время работы персонала, с максимальным значением $9,6 \times 10^{-3}$ (рис. 2) является производным от ограничения на прирост ОРПО $= 2 \times 10^{-4}$ год⁻¹ за счёт годового облучения, установленного НРБ-99/2009 [9]. Для исследованной ситуации ежегодного облучения, с увеличением возраста персонала оставшаяся дозовая квота (до достижения контрольного уровня риска, отображённого на рис. 2 прямой линией) уменьшается, но не становится меньше 15 мЗв для женщин и 20 мЗв для мужчин.

После воздействия ионизирующей радиации в облучённой когорте можно наблюдать увеличение частоты случаев возникновения ЗНО, которое проявляется спустя длительное время (годы) после облучения [12]. Такой эффект является стохастическим (имеет вероятностную природу) и при малых дозах облучения (менее 0,2 Гр) является основным долговременным медицинским последствием действия ионизирующей радиации. Для целей прогноза принимается, что риск возникновения радиационно-обусловленных ЗНО прямо пропорционален дозе облучения, в том числе, и при сколь угодно малых дозах облучения [12, 14].

Однако из-за стохастической природы радиационного риска и из-за того, что радиационно-обусловленные случаи ЗНО не являются непосредственно наблюдаемыми, для каждой облучённой когорты существует минимальный обнаружимый радиационный риск (ниже которого нельзя доказать связь между облучением и частотой ЗНО). Наиболее универсальной метрикой для выражения минимально обнаружимого радиационного риска является *LARF*. Величина *LAR* существенно зависит от эпидемиологических характеристик популяции, представителями которой являются члены изучаемой когорты, в то время как величина *LARF* является более устойчивой при переносе прогноза риска между разными популяциями [13]. Поэтому контрольный уровень МЗР, выраженный через *LARF* и полученный на одной когорте, можно использовать как контрольную характеристику радиационных рисков и в других когортах, похожих по уровню накопленных индивидуальных доз облучения и по прогнозируемому числу чел.-лет наблюдения. В проведенном исследовании прогноз накопленных за время работы индивидуальных доз внешнего облучения персонала может достигать 120 мЗв, т.е. соответствует уровню доз, для которого определялся МЗР МАГАТЭ в виде *LARF*=5 % [10]. Размер же когорты персонала КЭУ крайне мал. Учитывая, что для исследованной ситуации облучения максимальная величина *LARF*=2,8 % (для женщин 18 лет), значимые риски ЗНО, обусловленные облучением, нельзя будет установить, даже если весь персонал Госкорпорации «Росатом» будет облучаться в таких условиях и будет находиться под медицинским наблюдением пожизненно.

Выводы

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

2. При запуске в опытно-промышленную эксплуатацию на АО «СХК» модуля фабрикация-рефабрикация СНУП-топлива факторы радиационного воздействия на персонал претерпят существенные изменения, т.к. большая загрузка производственных мощностей и конкретная реализация технологической цепочки (ее автоматизация) могут кардинально изменить картину радиоактивного загрязнения воздушной среды рабочей зоны, а также пространственное распределение гамма и нейтронных полей и уровни облучения персонала.
3. Представленные предварительные оценки доз внешнего гамма-нейтронного ($2,5 \pm 0,5$ мЗв/год) и внутреннего облучения персонала (~ 1 мЗв/год) дают представление о текущих уровнях облучения работников комплексных экспериментальных установок КЭУ-1 и КЭУ-2. Эти уровни являются результатом как воздействия источников ионизирующего излучения, связанного с отработкой новых технологий, так и с остаточным радиоактивным загрязнением, обусловленным предыдущей деятельностью, не связанной с изготовлением СНУП-топлива. Необходимо подчеркнуть, что представленные предварительные оценки доз относятся к сырью, прошедшему глубокую предварительную очистку от радиогенных примесей. При использованию в качестве сырья для изготовления СНУП-топлива облученных ядерных материалов, уровни гамма-нейтронного облучения персонала будут значительно выше, изменится также и радионуклидный состав аэрозолей.
4. Согласно расчетным оценкам показателей радиационных рисков, в критическую группу персонала по показателям радиационных рисков как при годовом облучении, так и при облучении в течение длительного времени, подпадают женщины в возрасте 18 лет на начало облучения. Стоит подчеркнуть, что в настоящее время женский персонал присутствует среди дозиметристов и дезактиваторщиков, то есть профессий, которые имеют ограниченный по времени характер пребывания на КЭУ-1 и КЭУ-2. Постоянная работа женщин на данных установках нецелесообразна с учетом большой вариативности объемной активности аэрозолей и полей внешнего облучения в зависимости от проводимых технологических операций, что создает возможность невыполнения требований п. 3.1.8 НРБ-99/2009 [9].
5. Для персонала, работающего на КЭУ-1 и КЭУ-2 АО «СХК», ограничения радиационных рисков потенциального облучения, требуемые НРБ-99/2009, выполняются с большим запасом.
6. Минимально значимый радиационный риск, определённый с использованием методологии, одобренной МАГАТЭ [10], не может быть достигнут даже при значительном увеличении численности персонала, работающего на КЭУ.
7. Внутреннее облучение персонала, работающего на КЭУ, с предварительно оценёнными дозами порядка единиц мЗв в год, не может привести к превышению установленных ограничений радиационных рисков персонала. Расчеты выполнены в предположении одинакового радиационного воздействия оксидов и нитридов урана и плутония на человека. При этом сложный морфологический и дисперсный состав в совокупности со сложным химическим составом, обусловленным процессами старения аэрозолей, может привести к кардинальному отличию процессов биокинетики СНУП-аэрозолей, процесса дозообразования и, следовательно, степени радиационной опасности от принятых в моделях МКРЗ для урана и плутония. Поэтому продолжение исследований физико-химических, радиационных свойств СНУП-аэрозолей их биокинетике в организме представляется крайне актуальной задачей в цепи мероприятий по обеспечению радиационной безопасности будущего производственного цикла.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Адамов Е.О., Джалавян А.В., Лопаткин А.В., Молоканов Н.А., Муравьев Е.В., Орлов В.В., Калыкин С.Г., Рачков В.И., Троянов В.М., Авронин Е.Н., Иванов В.Б., Алексакхин Р.М. Концептуальные положения стратегии развития ядерной энергетики России в перспективе до 2100 г. // *Атомная энергия*. 2012. Т.112, № 6. С. 319-330.
2. Атомная энергетика нового поколения: радиологическая состоятельность и экологические преимущества / Под ред. Иванова В.К., Адамова Е.О. М.: Изд-во «Перо», 2019. 379 с.
3. European Commission, Food and Agriculture Organization of the United Nations, International Atomic Energy Agency, International Labour Organization, OECD Nuclear Energy Agency, Pan American Health Organization, United Nations Environment Programme, World Health Organization, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3, IAEA, Vienna, 2014.
4. Иванов В.К., Чекин С.Ю., Меняйло А.Н., Максютлов М.А., Туманов К.А., Кашеева П.В., Ловачев С.С., Адамов Е.О., Лопаткин А.В. Уровни радиологической защиты населения при реализации принципа радиационной эквивалентности: риск-ориентированный подход // *Радиация и риск*. 2018. Т.27, № 3. С. 9-23.
5. Иванов В.К., Чекин С.Ю., Меняйло А.Н., Максютлов М.А., Туманов К.А., Кашеева П.В., Ловачев С.С., Адамов Е.О., Лопаткин А.В. Радиационная и радиологическая эквивалентность РАО при двухкомпонентной ядерной энергетике // *Радиация и риск*. 2019. Т.28, № 1. С. 5-25.
6. Чекин С.Ю., Меняйло А.Н., Ловачев С.С., Селёва Н.Г., Корело А.М., Туманов К.А., Иванов В.К. Оценка потенциальных радиологических рисков населения при реализации проекта «Прорыв» Госкорпорации «Росатом». Ч. 1. Рекомендации МКР3 // *Радиация и риск*. 2020. Т.29, № 4. С. 33-47.
7. Иванов В.К., Чекин С.Ю., Меняйло А.Н., Ловачев С.С., Селёва Н.Г., Бакин Р.И., Ильичев Е.А., Киселёв А.А., Соломатин В.М., Адамов Е.О., Лемехов В.В., Проухин А.В. Оценка потенциальных радиологических рисков населения при реализации проекта «Прорыв» Госкорпорации «Росатом». Ч. 2. Определение радиологического ущерба // *Радиация и риск*. 2020. Т.29, № 4. С. 48-68.
8. Ильин Л.А., Самойлов А.С., Цовьянов А.Г., Шинкарев С.М., Шандала Н.К., Ганцовский П.П., Карев А.Е., Кухта Б.А., Симаков А.В., Клочков В.Н., Коренков И.П., Лягинская А.М., Паринов О.В., Соломатин В.М., Измествьев К.М. Радиационно-гигиенические исследования экспериментального производства смешанного нитридного уран-плутониевого топлива на АО «СХК». Ч. 1: Методы и результаты // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021. № 5. С. 23-32.
9. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Санитарные правила и нормативы. СанПиН 2.6.1.2523-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с.
10. The Fukushima Daiichi Accident. Technical Volume 4/5: Radiological Consequences. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2015. 250 p.
11. МУ 2.6.5.028-2016. 2.6.5. Атомная энергетика и промышленность. Определение индивидуальных эффективных и эквивалентных доз и организация контроля профессионального облучения в условиях планируемого облучения. Общие требования // *Методическое обеспечение радиационного контроля в атомной отрасли: Методические указания*. М.: НПП «Доза», 2016. Т. 1. С. 41-117.
12. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Effects of Ionizing Radiation. V. 1. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, Scientific Annexes A and B. New York: United Nations, 2008. 383 p.
13. Kellerer A.M., Nekolla E.A., Walsh L. On the Conversion of Solid Cancer Excess Relative Risk into Lifetime Attributable Risk // *Radiat Environ Biophys*. 2001. V.40, No. 4. P. 249-257.
14. The 2007 International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 // *Ann. ICRP*. 2007. V.37, No. 2-4. P. 1-332.
15. Меняйло А.Н., Чекин С.Ю., Кашеев В.В., Максютлов М.А., Корело А.М., Туманов К.А., Прыахин Е.А., Ловачев С.С., Карпенко С.В., Кашеева П.В., Иванов В.К. Пожизненный радиационный риск в результате внешнего и внутреннего облучения: метод оценки // *Радиация и риск*. 2018. Т.27, № 1. С. 8-21.
16. Иванов В.К., Карпенко С.В., Кашеев В.В., Ловачев С.С., Кашеева П.В., Шукина Н.В., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Максютлов М.А. Зависимость минимально обнаружимого дозового уровня радиационных рисков рака от периода наблюдения в когорте российских ликвидаторов чернобыльской аварии // *Радиация и риск*. 2018. Т.27, № 3. С. 32-41.

REFERENCES

1. Adamov Ye.O., Dzhalyavan A.V., Lopatkin A.V., Molokanov N.A., Muravyev Ye.V., Orlov V.V., Kalyakin S.G., Rachkov V.I., Troyanov V.M., Avronin Ye.N., Ivanov V.B., Aleksakhin R.M. Conceptual Provisions of the Strategy for the Development of Nuclear Power in Russia in the Long Term Up to 2100. *Atomnaya energiya = Atomic energy*. 2012;112;6:319-330 (In Russ.).
2. Ed. Ivanov V.K., Adamov E.O. New Generation Nuclear Power: Radiological Consistency and Environmental Benefits. Moscow, Pero Publ., 2019. 379 p. (In Russ.).
3. European Commission, Food and Agriculture Organization of the United Nations, International Atomic Energy Agency, International Labour Organization, OECD Nuclear Energy Agency, Pan American Health Organization, United Nations Environment Programme, World Health Organization, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3, IAEA, Vienna, 2014.
4. Ivanov V.K., Chekin S.Yu., Menyaylo A.N., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Kashcheyeva P.V., Lovachev S.S., Adamov Ye.O., Lopatkin A.V. Levels of Radiological Protection of the Public Under Implementation of the Principle of Radiation Equivalence: a Risk-Based Approach. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2018;27;3:9-23 (In Russ.).
5. Ivanov V.K., Chekin S.Yu., Menyaylo A.N., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Kashcheyeva P.V., Lovachev S.S., Adamov Ye.O., Lopatkin A.V. Radiation and Radiological Equivalence of Radioactive Waste in Two-Component Nuclear Power. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2019;28;1:5-25 (In Russ.).
6. Chekin S.Yu., Menyaylo A.N., Lovachev S.S., Seleva N.G., Korelo A.M., Tumanov K.A., Ivanov V.K. Assessment of Potential Radiological Risks of the Public under Implementation of the "Proryv" Project of the State Atomic Energy Corporation "Rosatom". Part 1. ICRP Recommendations. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2020;29;4:33-47 (In Russ.).
7. Ivanov V.K., Chekin S.Yu., Menyaylo A.N., Lovachev S.S., Seleva N.G., Bakin R.I., Ilyichev Ye.A., Kiselev A.A., Solomatina V.M., Adamov Ye.O., Lemekhov V.V., Proukhin A.V. Assessment of Potential Radiological Risks of the Public under Implementation of the "Proryv" Project of the State Atomic Energy Corporation "Rosatom". Part 2. Determination of Radiological Detriment. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2020;29;4:48-68 (In Russ.).
8. Ilyin L.A., Samoylov A.S., Tsovyanov A.G., Shinkarev S.M., Shandala N.K., Gantsovskiy P.P., Karev A.YE., Kukhta B.A., Simakov A.V., Klochkov V.N., Korenkov I.P., Lyaginskaya A.M., Parinov O.V., Solomatina V.M., Izmestyev K.M. Radiation-Hygienic Investigations of Experimental Production of Mixed Nitride Uranium-Plutonium Fuel at JSC SChC. Part 1. Methods and Results. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2021;5:23-32 (In Russ.).
9. Radiation Safety Standards NRB-99/2009. Sanitary Rules and Standards SanPiN 2.6.1.2523 - 09. Moscow, Publ., 2009. 100 p. (In Russ.).
10. The Fukushima Daiichi Accident. Technical Volume 4/5: Radiological Consequences. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2015. 250 p.
11. MU 2.6.5.028-2016. 2.6.5. Nuclear Energy and Industry. Determination of Individual Effective and Equivalent Doses and Organization of Control of Occupational Exposure Under Conditions of Planned Exposure. General Requirements. Methodical Instructions. Methodological Support of Radiation Monitoring in the Nuclear Industry. Moscow, NPP "Doza" Publ., 2016. V.1. P.41-117 (In Russ.).
12. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Effects of Ionizing Radiation. V. 1. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, Scientific Annexes A and B. New York, United Nations, 2008. 383 p.
13. Kellerer A.M., Nekolla E.A., Walsh L. On the Conversion of Solid Cancer Excess Relative Risk into Lifetime Attributable Risk. *Radiat Environ Biophys*. 2001;40;4:249-257.
14. The 2007 International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP*. 2007;37;2-4:1-332.
15. Menyaylo A.N., Chekin S.Yu., Kashcheyev V.V., Maksyutov M.A., Korelo A.M., Tumanov K.A., Pryakhin Ye.A., Lovachev S.S., Karpenko S.V., Kashcheyeva P.V., Ivanov V.K. Lifetime Radiation Risk from External and Internal Exposure: an Assessment Method. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2018;27;1: 8-21 (In Russ.).
16. Ivanov V.K., Karpenko S.V., Kashcheyev V.V., Lovachev S.S., Kashcheyeva P.V., Shchukina N.V., Tumanov K.A., Kochergina YE.V., Maksyutov M.A. Dependence of the Minimum Detectable Dose Level of Radiation Risks of Cancer Versus the Observation Period in a Cohort of Russian Liquidators of the Chernobyl Accident. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2018;27;3:32-41 (In Russ.).

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.

Н.В. Старцев¹, Е.А. Шишкина^{1,2}, Е.А. Блинова^{1,2}, А.В. Аклеев^{1,2}**СПРАВОЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС REGISTR
УРАЛЬСКОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ ФМБА РОССИИ**¹Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск²Челябинский государственный университет, Челябинск

Контактное лицо: Старцев Николай Валерьевич: startsev@urcrm.ru

РЕФЕРАТ

В настоящее время в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины ФМБА России (УНПЦ РМ) накоплено большое количество социально-демографической, дозиметрической и медико-биологической информации. В статье представлен справочно-информационный комплекс REGISTR, разработанный в УНПЦ РМ в последние годы, для оптимизации использования многочисленных регистров и баз данных. Разработка справочно-информационного комплекса позволила существенно повысить использование всевозможных информационных ресурсов и обеспечивает стратегическое планирование новых интегральных исследований. В статье приведено описание архивных и актуальных регистров и баз данных научных подразделений УНПЦ РМ. Рассмотрены вопросы возможной интеграции информации, сохраненной в различных форматах. Показано, что способом интеграции информации может служить единая система кодировки пациентов. Приведено описание возможностей справочно-информационного комплекса REGISTR для облегчения планирования исследований и возможности интеграции информации, получаемой в различных научных подразделениях УНПЦ РМ. Описана техническая реализация создания комплекса. Приведен пример использования комплекса REGISTR для планирования исследования, выполняемого в лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии. Рассмотрено направление развития комплекса REGISTR.

Ключевые слова: информационный комплекс REGISTR, база данных, специализированные регистры, интеграция информации, защита персональных данных, перспективы развития

Для цитирования: Старцев Н.В., Шишкина Е.А., Блинова Е.А., Аклеев А.В. Справочно-информационный комплекс REGISTR Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 46–53. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-46-53

**Reference and Information Complex REGISTR
of the Urals Research Center for Radiation Medicine of the FMBA of Russia**N.V. Startsev¹, E.A. Shishkina^{1,2}, E.A. Blinova^{1,2}, A.V. Akleyev^{1,2}¹Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Contact person: Startsev Nikolay Valerievich: startsev@urcrm.ru

ABSTRACT

Currently, the Urals Research Center for Radiation Medicine has collected arrays of socio-demographic, dosimetric and medical and biological information. The manuscript presents reference and information complex REGISTR recently developed in the URCRM to optimize the use of multiple registers and data bases. The development of reference and information complex enabled to significantly increase the use of various information resources, and provides strategic planning of new integral studies. A description of archive and actual registers and data bases of the URCRM scientific departments is presented in the manuscript. The issues of possible integration of information saved in various formats were addressed. The manuscript shows that a unified system of coding patients can be treated as a way of integration of information. The manuscript contains a capability description of reference and information complex REGISTR for facilitating research planning and possibility of integration of information obtained in different URCRM scientific departments. A technical implementation of the complex development was described. The article shows an illustration of how the REGISTR complex was used for planning of the research performed in the Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology. The development direction of REGISTR complex was considered.

Keywords: information complex REGISTR, data base, specialized registers, integration of information, personal data protection, development prospects

For citation: Startsev NV, Shishkina EA, Blinova EA, Akleyev AV. Reference and Information Complex REGISTR of the Urals Research Center for Radiation Medicine of the FMBA of Russia. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):46-53. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-46-53

Введение

С развитием информационных технологий появляется возможность существенно оптимизировать сферу научно-исследовательской деятельности. В настоящее время созданы и продолжают создаваться ресурсы, платформы и программное обеспечение для поиска информации, накопленной разными исследователями, с целью интеграции знаний. В частности, активно развиваются информационные системы продвижения результатов исследований (публикаций) и наукометрии [1, 2]. Другим примером являются тематические научные коллекции и электронные библиотеки, объединяющие данные различных исследователей

по определенным направлениям (например, для решения задач молекулярной биологии [3]). Однако, помимо глобальной интеграции, существует потребность в создании информационных систем внутри научных организаций.

В ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России» (УНПЦ РМ), с 1955 г. осуществляется медицинское наблюдение и лечение людей, подвергшихся низкоинтенсивному радиационному воздействию в результате инцидентов на ПО «Маяк» (сброс радиоактивных отходов в реку Течу, взрыв хранилища радиоактивных отходов с образованием Восточно-Уральского радиоактивного следа — ВУРСа).

В результате многолетних исследований жителей радиоактивно-загрязненных территорий Уральского региона в УНПЦ РМ накоплены обширные медико-биологические и дозиметрические данные [4, 5]. Накопленные данные легли в основу множества весьма плодотворных исследований в различных областях знаний: генетике [6]; молекулярной биологии [7]; радиационной гигиены [8]; эпидемиологии [9]; радиобиологии [10]; иммунологии [11]; гематологии [12]; офтальмологии [13]; радиационной дозиметрии [14] и др. Накопленная информация широко используется и в практической деятельности УНПЦ РМ для организации медицинской помощи облученным людям и их потомкам, экспертизы здоровья и решения социальных проблем облученного населения.

Данные в подразделениях УНПЦ РМ хранятся в виде регистров или проблемно-ориентированных баз данных (БД). Под регистром понимается перечень данных отдельных обследований или иной информации (регистр заболеваний, регистр содержимого банка биологических образцов, и др.), организованный в виде электронной таблицы. В отличие от регистра, проблемно-ориентированные БД представляют собой совокупность связанных между собой таблиц. Например, в БД «Зубы» содержится информация об индивидуальных биодозиметрических, радиометрических и одонтометрических измерениях разных зубных тканей для зубов разных позиций у разных людей.

Для интегральных исследований с привлечением данных, накопленных в разных подразделениях, требуется доступность всей информации о наличии тех либо иных обследований конкретных пациентов. При этом авторские права исследователей, которые не предоставляют в открытый доступ свои незавершенные (пополняемые) регистры и БД, должны быть защищены. Кроме того, поиск имеющейся информации на то или иное лицо (группу лиц) возможен, если в организации используется единая система идентификации людей и присвоения уникальных персональных идентификационных номеров.

Для оптимизации поиска и использования накопленной информации в клинических и научных целях был разработан справочно-информационный комплекс REG-ISTR, позволяющий осуществлять единую кодировку персональных данных и, не нарушая права авторов, получать сведения о наличии: медико-биологических обследований, реконструированной дозе облучения, семейном анамнезе и т.д. для конкретных облученных лиц. Настоящая статья посвящена описанию комплекса и принципам его использованию.

Следует подчеркнуть, что УНПЦ РМ выполняет все требования к автоматизированной и неавтоматизированной обработке персональных данных, предусмотренные Федеральным законом от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных» и принятыми в соответствии с ним нормативными правовыми актами.

База данных «Человек» как основа информационного комплекса REGISTR

Регистр облученного населения начал формироваться в УНПЦ РМ в 1967 г. Изначально он представлял собой бумажную картотеку. В карточке указывалась ФИО, дата рождения и места контакта с ионизирующим излучением. В 1980-е годы стало ясно, что прослеживание историй проживания людей, их родственных связей и возможность облучения в нескольких радиационных ситуациях требует более сложной организации данных и специальной кодировки персональной информации.

К этому времени в УНПЦ РМ уже существовала БД мониторинга содержания радионуклидов в организме населения Уральского региона [15]. Она имела реляционную

структуру. Параметром, связывающим таблицы с измерениями и данными о человеке, выступал уникальный идентификационный номер – помехозащищенное число, позволяющее однозначно идентифицировать человека. Примененные решения в этой БД были использованы для преобразования регистра облученных в БД «Человек» [16].

БД «Человек» является информационной основой для дозиметрических и эпидемиологических исследований последствий радиационного воздействия на население Уральского региона. Ядром БД «Человек» стал регистр «Идентификация», в котором каждому лицу присваивается уникальный идентификационный номер. Этот регистр содержит набор параметров: ФИО, пол, возраст, национальность, дата рождения, места контакта с ионизирующим излучением, жизненный статус человека (жив или умер) и год его установления. Кроме того, БД «Человек» включает набор постоянно пополняемых и обновляемых регистров:

Места и сроки проживания.

Причины смерти.

Диагнозы.

Текущий адрес и телефон.

Семейный анамнез.

Все регистры БД «Человек» имеют уникальный формат - RDB, специально разработанный в УНПЦ РМ для работы с большим объемом данных. При идентификации предусмотрена возможность сохранения до трех фамилий одного человека. Для повышения надежности предусмотрена обязательная отметка на основании каких документов внесена та или иная информация (паспорт, свидетельство о рождении, похозяйственная книга, другие документы или со слов родственника) [17].

Регистр «Места проживания» содержит информацию о сроках и местах проживания лиц, включенных в БД «Человек», на наблюдаемой территории: административная территория Челябинской и Курганской областей. Истории проживания зарегистрированы с 1950 г. (или с момента рождения, если дата рождения больше 1950 г.). Этот регистр в настоящее время насчитывает более 361 тыс. записей.

Регистр «Причины смерти» содержит информацию о дате и причине смерти, кто установил причину смерти, код по МКБ-9, лиц, включенных в БД «Человек». Основанием для пополнения регистра служит официальный документ: «Медицинское свидетельство о смерти» [18]. Регистр включает данные о случаях смерти с 1950 г. и в настоящее время в нем содержится более 53 тыс. записей, включая причины смерти как облученных, так и их потомков [18].

Регистр «Диагнозы» сформирован на основании результатов многолетних медицинских обследований населения, начиная с 1951 г., выполненных в клинике УНПЦ РМ и выездными бригадами специалистов. В него также включены диагнозы, установленные в 1950-х годах сотрудниками 6-ой клиники Московского институт биофизики МЗ СССР. Регистр содержит информацию о дате постановки диагноза, в каких условиях установлен (стационар, поликлиника или экспедиция) и его код по МКБ-9. Регистр насчитывает более 452 тыс. записей для 30,4 тыс. человек.

Регистр «Текущий адрес и телефон» заполняется с согласия пациента и служит для возможной связи с ним (например, пригласить на обследование). Содержит 136 тыс. записей.

Регистр «Семейный анамнез» содержит информацию о родстве между лицами, включенными в БД «Человек» (супруги и дети). В настоящее время в ней насчитывается информация о четырех поколениях: облученные лица, их дети, внуки и правнуки (более 355 тыс. записей).

В 2008 г. БД «Человек» получила свидетельство о государственной регистрации (Свидетельство №2008620181). БД в настоящее время содержит информацию более чем на 145 тыс. граждан, которые разделены на три группы: около 65 тыс. облученных человек; около 50 тыс. их потомков и примерно 30 тыс. человек, являющихся родственниками облученных лиц и их потомков. С целью ежегодной актуализации БД, а также для обеспечения защиты и физической сохранности персональной информации в УНПЦ РМ создан отдел БД «Человек».

Помимо названных регистров, в различных подразделениях УНПЦ РМ имеются архивы медицинских документов, данные различных проводимых ранее и современных медико-биологических и дозиметрических обследований, а также результаты расчета поглощенных доз на различные органы и ткани. Таким образом, в разных научных подразделениях имеются разнообразные первичные научные данные и результаты дозиметрических расчетов, относящиеся к одним и тем же облученным лицам и их потомкам, которые представляют потенциальный интерес для новых комплексных исследований.

Проблемно-ориентированные регистры и базы данных УНПЦ РМ

Как уже отмечалось, в научных подразделениях имеются архивные материалы, а также созданы и продолжают создаваться регистры и БД, содержащие первичную научную медико-биологическую информацию об облученных лицах и их потомках. Регистры и БД не содержат персональных данных. Именно идентификационный номер вносится в регистр вместо персональной информации. В табл. 1 представлено описание проблемно-ориентированных регистров научных подразделений УНПЦ РМ, включенных в настоящее время в справочно-информационный комплекс REGISTR.

Как видно из табл. 1, в УНПЦ РМ имеются уникальные архивные данные, охватывающие от сотен до десятков тысяч человек. Имеются пополняемые регистры, в том числе и новые, только начинающие формироваться, как, например, регистр «Теломерь», созданный в 2019 г. Регистр индивидуальных доз облучения и их неопределенностей не является ни архивным, ни пополняемым, поскольку он, в отличие от остальных регистров, представляет собой расчетные данные. При уточнении дозовых оценок или списка облученных, этот регистр актуализируется.

Среди регистров некоторые содержат диагнозы. Первый – Канцер-Регистр, который сформирован и продолжает пополняться на основании данных Челябинского областного клинического онкологического диспансера для случаев онкологических заболеваний, зарегистрированных на территории Челябинской области, начиная со второй половины 1950-х гг. Второй – архивный, сформированный на основании обследований, выполненных центральными районными и городскими больницами в 2002–2015 гг., в рамках проекта, связанного с Единым компьютерным регистром «Маяк» (ЕКР «Маяк»). Третий – регистр патопсихологических диагнозов. Он относительно новый и является пополняемым. Кроме того, имеется архив отсканированных медицинских документов (истории болезни, амбулаторные карты) [19].

Регистры организованы в отдельные электронные таблицы (в основном в формате *xlsx*). Проблемно-ориентированные БД имеют реляционную структуру и выполнены либо на основе Microsoft Access либо в уникальном формате RDB. Не существует единого стандарта кодировки результатов научных исследований, поскольку выбор формы хранения научной информации определяется ее ко-

личеством и структурной сложностью. Так, например, для регистра аутопсийного материала, было достаточно простой электронной таблицы, содержащей несколько колонок: идентификационный номер, тип пробы, год отбора пробы/измерения, сырой вес, вес золы, кальций (г/кг сырого веса), ^{90}Sr радиометрия (Ки/кг сырого веса), ^{90}Sr радиохимия (Ки/кг сырого веса). Простая структура организации данных в этом случае оправдана. А если для анализа данных этого регистра понадобится информация о поле, дате рождения, дате и месте смерти, истории проживания на радиационно-загрязненных территориях, причине смерти и т.д., то эти данные можно получить по идентификационному номеру в БД «Человек». В исследованиях разных типов биообразцов, полученных от одного донора, необходима более сложная структура хранения данных. Так, например, в Банке биологических образцов УНПЦ РМ хранятся разные типы проб (кровь, сыворотка, ДНК) от одного пациента, описание которых содержится в разных БД.

Из-за существенных различий в структуре данных объединение всех регистров и БД в единую базу данных представляется сложной проблемой, которая, кроме того, сопряжена с трудностями охраны прав авторов пополняемых регистров. Поэтому проблемно-ориентированные регистры и БД хранятся на персональных компьютерах в подразделениях, где они создавались и поддерживаются. Доступ к ним имеют только непосредственные исполнители связанных с ними исследований и те, кто их пополняет. Для обеспечения сохранности данных на сервере организации каждому подразделению выделена область с ограниченным доступом (только для авторов регистров), предназначенная для резервного копирования уникальной информации.

Для того, чтобы обнаружить всю доступную на индивида информацию, имеющуюся в регистрах и БД УНПЦ РМ, был создан справочно-информационный комплекс REGISTR.

Справочно-информационный комплекс REGISTR

Справочно-информационный комплекс REGISTR представляет собой систему, осуществляющую базовые для информационной поддержки исследований функции:

(а) обеспечение идентификации лиц, наблюдаемых в УНПЦ РМ; (б) предоставление информации (как на отдельного индивида, так и на группу лиц) о жизненном статусе, факте облучения, восстановлена ли доза облучения, какая информация доступна в существующих проблемно-ориентированных БД и регистрах и т.п.

Первая функция комплекса – идентификация – осуществляется на основе таблицы «Идентификация» БД «Человек». Кодировка персональной информации (присвоение идентификационного номера) членам пополняемых регистров проводится на основе данных о ФИО и годе рождения. Введенная информация сопоставляется с БД «Человек» и выводится соответствующий ему номер. Этот номер исследователь вводит в проблемно-ориентированный регистр или БД вместо персональной информации. В процессе многолетних исследований обнаружилось, что при идентификации часто возникают случайные ошибки, приводящие к неправильному присвоению идентификационных номеров человеку, что затрудняет поиск данных. Поэтому в комплекс REGISTR была добавлена опция автоматической идентификации обследованных, данные которых вносятся в проблемно-ориентированные регистры.

Вторая функция – получение сведений о доступной в УНПЦ РМ информации на лицо (группу лиц) – осуществляется благодаря правилу, действующему в УНПЦ

Таблица 1

Проблемно ориентированные регистры и БД подразделений УНЦ РМ: 1 - отдел БД «Человек»; 2 – эпидемиологическая лаб.; 3 – биофизическая лаб.; 4 -лаб. молекулярно-клеточной радиобиологии; 5 – лаб. радиационной генетики; 6 - лаб. экологической патопсихологии.
 Problem-oriented registers and databases of units of the UNPC RM: 1 - Department of the database "Man"; 2 - epidemiological laboratory; 3 - biophysical laboratory; 4-lab. molecular cell radiobiology; 5 - lab. radiation genetics; 6 - lab. environmental pathopsychology.

№ п/п	Название	Краткое описание	Кол-во людей	Тип	Период прослеживания/пополнения	Подразделение
1	Регистр индивидуальных доз облучения и их неопределенностей	Индивидуальные поглощенные дозы ионизирующего излучения в 23х органах на каждого человека на каждый год прослеживания	65 536	актуализируемый	1950 - 2016	3
2	БД «Архив медицинской информации»	Истории болезни и амбулаторные карты отсканированных и хранящихся в формате pdf	46 560	архив	1951 - 2002	1
3	Регистр аутопсийного материала	Данные измерений ⁹⁰ Sr в пробах костной ткани на момент смерти	313	архив	1951 - 1989	3
4	Канцер-Регистр	Регистр учета случаев злокачественных новообразований	11 339	пополняемый	1956 – по сей день	2
5	Регистр «Мазки крови и костного мозга»	Данные о наличии мазков крови и костного мозга облучённых лиц.	1 353	архив	1954-2005	4
6	БД измерений содержания радионуклидов в организме	Результаты прижизненных измерений: - содержания ⁹⁰ Sr, ¹³⁷ Cs и ⁴⁰ K во всём теле - поверхностной активности зубов с использованием зубного датчика	21 177	пополняемый	1974 – по сей день	3
7	БД «Зубы»	Результаты измерений: - удельной активности ⁹⁰ Sr в зубных тканях; - поглощенных доз в эмали методом электронного парамагнитного резонанса; - дозиметрия	21 177	архив	1959 – 1997	3
8	Регистр «Нестабильные хромосомные aberrации»	Данные о нестабильных хромосомных aberrациях	512	пополняемый	1994 – по сей день	5
9	Регистр «Микродра»	Результаты выявления микродрер в цитоплазме интерфазных клеток	1 025	пополняемый	1999 – по сей день	5
10	БД «Банк биологических образцов»	Списки биологических образцов: - Образцы крови - Образцы сыворотки - Образцы нуклеиновых кислот (ДНК, кДНК)	5 700	пополняемый	2001 – по сей день	4
11	Регистр «Диагноз»	Регистр заболеваний лиц, включенных в Единый компьютерный регистр «Маж» - часть Регионального медико-дозиметрического регистра	16 261	архив	2002-2015	1
12	Регистр «Апоптоз- TUNEL»	Данные о исследовании апоптоза лимфоцитов периферической крови методом TUNEL	620	пополняемый	2007– по сей день	4
13	Регистр «Иммунология»	Данные о исследовании субпопуляций иммунокомпетентных клеток, уровне сывороточных интерлейкинов и фагоцитарной активности (57 иммунологических показателей).	1 128	пополняемый	2007– по сей день	4
14	Регистр «Т-клеточный рецептор»	Данные о количестве CD3-CD4+ клеток периферической крови.	297	архив	2007-2019	4
15	Регистр «Апоптоз- Annexin»	Данные о исследовании ранней и поздней стадии апоптоза и некроза лимфоцитов периферической крови методом «Annexin V»	393	пополняемый	2009– по сей день	4
16	Регистр «Психодиагностика»	Информация о клинико-психологических исследованиях	573	пополняемый	2009 – по сей день	6
17	Регистр «Факторы нерадикационной природы»	Информация о наследственной отягощенности психическими и соматическими заболеваниями, перенесенных экзогенных вредностях, наличии вредных привычек, перенесенных в течение последних 3-5 лет стрессовых состояний и т.д.	1 400	пополняемый	2009 – по сей день	6
18	Регистр «Патопсихологический диагноз»	Соматические диагнозы, неврологические диагнозы и психиатрические диагнозы с ведущим синдромом	1 400	пополняемый	2012 – по сей день	6
19	Регистр «ЭЭГ»	Результаты электроэнцефалографического исследования, а также результаты исследования вызванных потенциалов головного мозга	601	пополняемый	2012 – по сей день	6
20	Регистр «Генотипирование»	Данные о генотипировании однонуклеотидных полиморфизмов 32 генов.	1 594	пополняемый	2012– по сей день	4
21	Регистр «Экспрессия генов»	Данные о количестве мРНК для 13-ти генов.	413	пополняемый	2015– по сей день	4
22	Регистр «Пул CD34+ клеток»	Данные об относительном и абсолютном количестве CD34+ клеток периферической крови	150	пополняемый	2018– по сей день	4
23	Регистр «Теломеры»	Длины теломер на отдельных плечах индивидуальных хромосом	48	пополняемый	2019 – по сей день	5

PM, которое предусматривает, что подразделения предоставляют администратору комплекса REGISTR описание контента своих информационных ресурсов: название регистра/БД, список идентификационных номеров, типы обследований, информация о которых содержится в БД и регистрах. Если регистр/БД является незавершенным и пополняется, то описание контента актуализируется по мере необходимости, но не реже, чем 1 раз в год.

На рис. 1 представлена схема объединения проблемно-ориентированных регистров и БД, включая общие для всей организации ресурсы (БД «Человек» и цифровые архивы) и ресурсы, разрабатываемые внутри отдельных подразделений в единую информационную систему посредством справочно-информационного комплекса REGISTR.

На рис. 1 стрелками показана связь между информационными ресурсами, осуществляемая по идентификационному номеру. Прямой связи между проблемно-ориентированными регистрами/БД нет. Доступ к содержимому пополняемых регистров/БД имеют только сотрудники, являющиеся авторами этих ресурсов, что обеспечивает их авторские права. Однако, используя REGISTR, где описан контент, проверить наличие результатов исследований для конкретного человека или группы лиц может любой научный сотрудник организации. Это позволяет осуществлять взаимодействие между подразделениями и планировать совместные исследования. Архивные БД и регистры, исключительное право на которые согласно Гражданскому кодексу РФ принадлежит УНПЦ РМ [20], доступны для научных исследований по заявлению научных сотрудников.

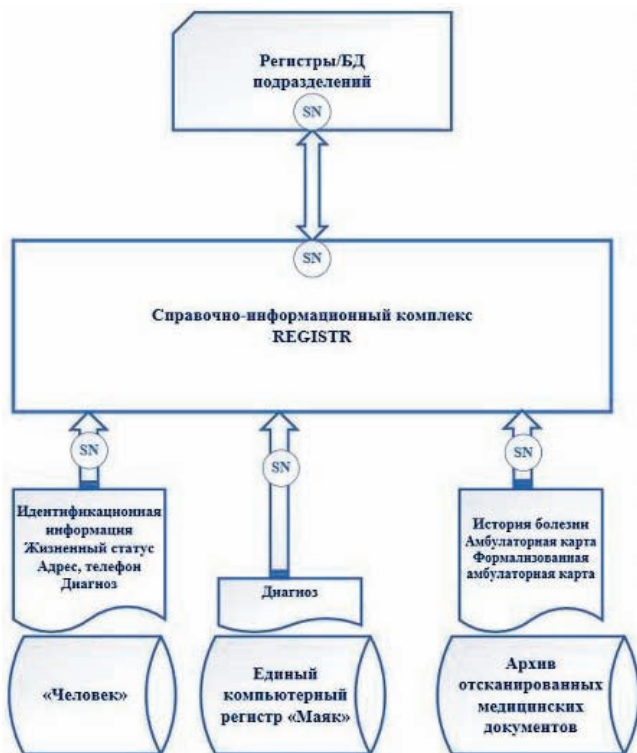


Рис. 1. Схема объединения проблемно-ориентированных регистров/БД, включая общие для всей организации ресурсы (БД «Человек» и цифровые архивы) и ресурсы, разрабатываемые внутри отдельных подразделений в единую информационную систему посредством справочно-информационного комплекса REGISTR. SN – идентификационный номер

Fig. 1. A scheme for combining problem-oriented registers/databases, including resources common to the entire organization (database "Man" and digital archives) and resources developed within individual departments into a single information system through the reference and information complex REGISTR. SN – identification number

Программный комплекс REGISTR представляет собой совокупность программно-технических средств в виде выделенного виртуального сервера на баз ОС Linux Debian, где выполняются SQL-сервер базы данных (PostgreSQL), веб-сервер (lighttpd) и веб-приложение REG-ISTR. Веб-приложение построено по архитектуре клиент – сервер и состоит из двух основных частей.

Серверная часть, написанная на языке программирования Go и, соответственно, выполняемая на сервере программа. Она получает запросы от клиентской части, проверяет и обрабатывает их, а затем передает результаты обратно. При этом для хранения и поиска данных используется SQL-сервер.

Клиентская часть — приложение, реализованное на языке JavaScript с использованием фреймворка Vue.js, выполняемое на компьютере пользователя в веб-браузере. Данное приложение реализует графический интерфейс пользователя, позволяет запрашивать данные у серверной части и отображать их в удобном виде.

Запуск веб-приложения происходит при открытии специальной страницы (<http://reg.urtm.ru>) в веб-браузере пользователя. При этом веб-сервер передает клиентскую часть на компьютер пользователя, где она запускается и начинает обмен данными со своей серверной частью.

База данных веб-приложения REGISTR включает в себя данные о людях находящихся в базе данных «Человек», а также данные, полученные от исследовательских групп, например о проведенных измерениях. Для конвертации данных из БД «Человек» написаны специальные программы-скрипты на языке AWK и SQL. Они позволяют конвертировать данные из формата RDB в формат SQL с учетом их структуры.

В результате REGISTR позволяет получить статистическую информацию о текущем состоянии любого из регистров, а так же проанализировать имеющиеся данные о выборках. На рис. 2 представлен пример использования комплекса REGISTR для получения сведений, имеющихся в БД «Человек» на выборку из 310 членов регистра «Экспрессия генов» (№21 в таб. 1). Системные номера были введены в REGISTR и получили характеристику группы с точки зрения статуса облучения и наличия дозиметрической информации, а также количество людей с наличием диагнозов, установленных как в клинике УНПЦ РМ, так и в центральных районных больницах. У 12 человек установлен хронический лучевой синдром (ХЛС). Для большинства людей из этого списка хранятся истории болезни и/или амбулаторные карты. И 93 % из них на момент исследования были живы.

Для получения информации о жизненном статусе индивида или группы лиц, что важно при планировании возможности приглашения людей на обследования, используется закладка «Статус» на верхней панели интерфейса (рис. 3).

Как видно из рис. 3, о SN 421979 известно, что в 2020 г. он был жив, что для него была реконструирована индивидуальная доза облучения, имеются диагнозы в архивном едином компьютерном регистре «Маяк» и пополняемом регистре заболеваний. Кроме того, у этого человека были тесты на микроядра, проводились измерения содержания радионуклидов в организме с помощью спектрометра излучения человека (СИЧ) [21], исследовались иммунологические показатели и имеется образец крови в банке тканей.

Комплекс REGISTR постоянно совершенствуется. В текущей его версии предусмотрена возможность вносить предложения и замечания с целью улучшения представления информации (кнопка «Предложения и замечания»).

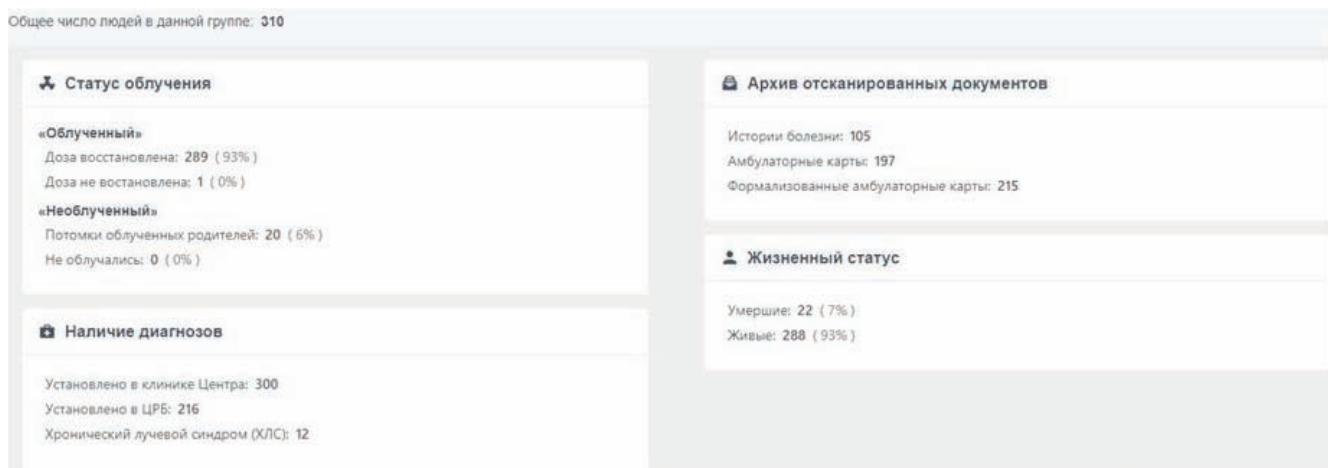


Рис. 2. Пример использования комплекса «REGISTR» для получения сведений, имеющихся в БД «Человек» на выборку из 310 членов регистра «Экспрессия генов»

Fig. 2. An example of using the «REGISTR» complex to obtain information available in the «Human» database for a sample of 310 members of the «Gene Expression» register

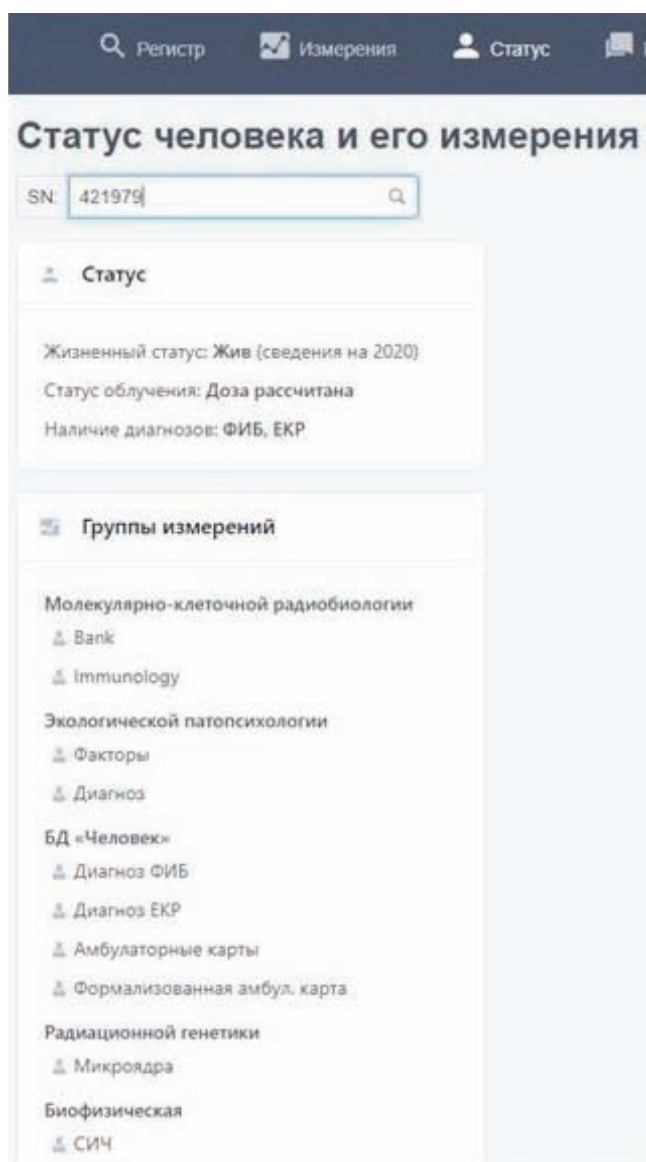


Рис. 3. Пример использования комплекса «REGISTR» для получения сведений о жизненном статусе и наличии информации для человека с SN

Fig. 3. An example of using the REGISTR complex to obtain information about the vital status and availability of information for a person with SN

Пример применения REGISTR при планировании конкретных исследований

Вероятность проявления эффектов радиационного воздействия зависит от типа, качества и степени первичных изменений на молекулярном уровне и сохранения длительное время в геноме радиационно-индуцированных повреждений. Ключевыми механизмами, обуславливающими реакцию клеток, тканей и организма на радиационное облучение, являются система регуляции клеточного цикла (дифференцировка, деление, гибель клетки), система поддержания структурной целостности генома (репарация ДНК), антиоксидантная защита (система детоксикации ксенобиотиков и инактивации свободных радикалов) и система иммунитета (презентация антигенов, иммунологический контроль опухолеобразования, репопуляция иммунных клеток). Однако несмотря на работу защитных систем, ответ организма на радиационное облучение в разных диапазонах доз и мощностей доз носит индивидуальный характер и определяется наследственными генетическими факторами. В связи с этим поиск молекулярно-генетических маркеров индивидуальной радиочувствительности человека, а также маркеров отдаленных эффектов облучения является одной из актуальных задач молекулярной радиобиологии, а также профилактической и клинической медицины.

Поиск решения этой задачи возможен при изучении последствий хронического низкоинтенсивного радиационного воздействия, имевшего место в Уральском регионе. Справочно-информационный комплекс REGISTR обеспечил возможность использования данных многолетних исследований в УНПЦ РМ для междисциплинарного исследования роли генетических факторов в формировании отдаленных эффектов облучения.

Для осуществления исследования по оценке генетического риска возникновения онкологических заболеваний у облученных лиц используются данные Канцер-Регистра (эпидемиологическая лаборатория), БД «Человек» (отдел БД «Человек»), Регистр индивидуальных доз и их неопределенностей (Биофизическая лаборатория) и Банк биологических образцов (лаборатория молекулярно-клеточной радиобиологии). Алгоритм отбора пациентов для проведения исследования по оценке индивидуального генетического риска возникновения онкологических заболеваний у облученных лиц представлен на рис. 4.

На первом этапе исследования из Канцер-Регистра проводится отбор пациентов, имеющих онкологические заболевания. Из них выбираются те, кто имеет индиви-



Рис. 4. Алгоритм отбора пациентов и для проведения исследования по оценке индивидуального генетического риска возникновения онкологических заболеваний у облученных лиц

Fig. 4. Algorithm for selecting patients and for conducting a study to assess the individual genetic risk of oncological diseases in exposed individuals

дуальные оценки доз облучения, затем выбираются те, у кого есть в наличии биологические образцы, которые могут быть использованы для молекулярно-генетических исследований. В случае отсутствия биологического материала проводилась проверка статуса пациента в базе данных «Человек» с целью приглашения его для прохождения обследования в клинике УНПЦ РМ. Данное исследование еще продолжается. Однако предварительные результаты свидетельствуют о высокой вероятности вклада однонуклеотидных полиморфизмов, расположенных в генах репарации ДНК, апоптоза и регуляции клеточного цикла в риск развития онкологических заболеваний у облученных лиц [22, 23].

Уже первый опыт эксплуатации комплекса REGISTR показал плюсы его применения. Отдел Центра «База данных «Человек»» обеспечивает регулярную актуализацию служебной информации (жизненный статус, адрес проживания и телефон пациента, дозовые нагрузки, наличие/отсутствия определенных видов заболеваний у пациентов и т.п.), что позволяет исследователям научных подразделений сосредоточить свое внимание на полученные специфической медицинской информации.

Дальнейшее развитие комплекса REGISTR

Основная идея развития комплекса REGISTR состоит в полном самостоятельном обеспечении исследователей необходимой служебной информацией без обращения к системному администратору БД «Человек». Это позволит исследователям самостоятельно формировать необходимые группы для их обследования.

Для решения этой задачи предусматривается автоматизация процесса верификации и создания возможности ее осуществления в каждом научном подразделении. Также предусматривается возможность получения по SN необходимой информации для установления контактов с

пациентом и создание фильтров, позволяющих включать/исключать из выборки пациентов с определенными заболеваниями.

Отдельной задачей выступает организация доступа к архивным материалам, отсканированным и проиндексированным в нашем Центре. Это облегчит процесс выбора информации из историй болезни и амбулаторных карт.

Заключение

Благодаря внедрению новых технологий анализа больших массивов данных появляется возможность анализировать результаты, полученные на разных уровнях организации живой материи. В УНПЦ РМ накоплены обширные медико-биологические данные наблюдений облученных и их потомков, что является ценнейшим научным материалом для радиобиологии, радиационной медицины, молекулярной биологии, эпидемиологии и дозиметрии. Иными словами, в регистрах и БД подразделений УНПЦ РМ хранятся результаты наблюдения состояния организма облученных лиц на разных уровнях организации (от субклеточного до организменного) и информация о их семейных, социальных и психологических характеристиках.

Интеграция информации, полученной в разных отделах и лабораториях УНПЦ РМ, открывает новые возможности для исследователей, позволяет определять круг актуальных задач, которые можно решить на основе доступных данных; формулировать задачи по уточнению той или иной информации и проведению дополнительных исследований; объединять специалистов разных областей знаний и проводить анализ больших массивов данных. Справочно-информационный комплекс REGISTR является инструментально-ресурсной базой, помогающей в стратегическом планировании новых интегральных исследований, проводимых в УНПЦ РМ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Резник Н.А. Поисковая схема составления потока научных статей на основе Elibray и РИНЦ // Устойчивое развитие науки и образования. 2017. № 3. С. 172-184.
2. Haried P., Claybaugh C., Dai H. Evaluation of Health Information Systems Research in Information Systems Research: A Meta-Analysis // Health Informatics J. 2019. V.25, No. 1. P. 186-202. DOI: 10.1177/1460458217704259.
3. Dennis A. Benson, Karen Clark, Ilene Karsch-Mizrachi, et al. GenBank // Nucleic Acids Research. 2015. V.43, Issue D1. P. D30–D35. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1216> (дата обращения 24.06.2021).
4. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. Аклеева А.В. Федер. мед.-биол. агентство, Урал. науч.-практ. центр радиац. медицины. Челябинск: Книга, 2016. 390 с.
5. Аклеев А.В. ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России – радиационный щит Урала // Кто есть кто в медицине. 2014. № 2. С. 16-17.
6. Ахмадуллин Ю.Р., Возилова А.В., Аклеев А.В. Исследование повреждений ДНК лимфоцитов периферической крови методом микроядерного теста у жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому облучению внутритрубно и постнатально // Генетика. 2020. Т.56, № 4. С. 463-470.
7. Блинова Е.А., Аклеев А.В. Связь однонуклеотидных полиморфизмов генов репарации ДНК с риском развития злокачественных новообразований у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // Медицина экстремальных ситуаций. 2017. Т. 61, № 3. С. 104-109.
8. Шалагинов С.А., Крестинина Л.Ю., Старцев Н.В., Аклеев А.В. Особенности расселения потомков первого поколения облученного на реке Теча населения // Радиационная гигиена. 2017. Т. 10, № 2. С. 6-15.
9. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Дегтева М.О., Аклеев А.В. Риск смерти от болезней системы кровообращения в Уральской когорте аварийно-облученного населения за 1950-2015 годы // Радиационная гигиена. 2019. Т. 12, № 1. С. 52-61.
10. Аклеев А.В., Варфоломеева Т.А., Блинова Е.А. и др. Возможности адаптации к малым дозам радиации. СПб.: СпецЛит, 2019. 111 с.
11. Хайтов Р.М., Алексеев Л.П., Аклеев А.В., и др. Поиск иммуногенетических полиморфизмов, ассоциированных с чувствительностью к радиационному воздействию — путь к повышению биобезопасности государства // Физиология и патология иммунной системы. 2012. Т.16, № 10. С. 3-15.
12. Аклеев А.В., Димов Г.П., Варфоломеева Т.А. Состояние кроветворения у жителей прибрежных сел реки Теча в период максимального радиационного воздействия. Сообщение 2. Оценка влияния дозы и мощности дозы облучения красного костного мозга и модифицирующих факторов на частоту цитопений и цитозов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т.52, № 2. С. 130.
13. Микрюкова Л.Д., Шалагинов С.А. Исследование офтальмопатологии у лиц, пострадавших в результате радиационных инцидентов на Южном Урале // Радиация и риск. Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра. 2020. Т.29, № 4. С. 84-96.
14. Дегтева М.О., Напье Б.А., Толстых Е.И. и соавт. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64, № 3. С. 46-53.
15. Разработка и организация машинной базы данных дозиметрических, демографических и медицинских наблюдений за популяцией, подвергшейся радиационному воздействию продуктов деления урана. Отчет о НИР (заключительный). ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России. Челябинск, 1985.
16. Разработка единой информационной системы «Радиационная обстановка и здоровье населения в районе размещения ПО Маяк». Отчет о НИР (заключительный). ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России. Челябинск, 1993. 85 с.
17. Усовершенствование информационной системы «Радиационная обстановка и здоровье населения в районе размещения ПО Маяк». Отчет о НИР (заключительный). ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России. Челябинск, 1996. 81 с.
18. Медико-биологические и эволюционные последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / Под ред. Аклеева А.В., Киселева М.Ф. М., 2001. 532с.
19. Старцев Н.В., Шалонин Д.Г., Крэгг Д. и др. Обеспечение физической сохранности архивных материалов Уральского научно-практического центра радиационной медицины // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2001. № 6. С. 107-112.
20. Гражданский кодекс Российской Федерации от 18.12.2006 N 230-ФЗ Ч. 4. (ред. от 18.07.2019).
21. Шихкина Е.А., Токарева Е.Э., Бугров Н.Г. и др. Снижение неопределенности результатов измерений содержания ⁹⁰Sr, ¹³⁷Cs и ⁴⁰K в теле человека на спектрометре СИЧ9.1М // АНРИ. 2017. № 3. С. 25-41.
22. Блинова Е.А., Аклеев А.В. Генетические маркеры, ассоциированные с риском развития канцерогенных эффектов облучения // Образование магистров: проблемы и перспективы развития: Тезисы докладов III Всероссийской конференции. 2019. С. 93-95.
23. Блинова Е.А., Диусенова Р.Д., Янишевская М.А., Аклеев А.В. Связь полиморфных вариантов генов репарации с риском развития солидных опухолей у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // Современные вопросы радиационной генетики: Материалы российской конференции с международным участием. 2019. С. 28-30.

REFERENCES

1. Reznik N.A. Search Scheme Drawing up Flow of Scientific Articles Based on E-Library and RINTS. Sustainable Development of Science and Education. 2017;3:172-184 (In Russ.).
2. Haried P., Claybaugh C., Dai H. Evaluation of Health Information Systems Research in Information Systems Research: A Meta-Analysis. Health Informatics J. 2019;25;1:186-202. DOI: 10.1177/1460458217704259.
3. Dennis A. Benson, Karen Clark, Ilene Karsch-Mizrachi, David J. Lipman, James Ostell, Eric W. Sayers. GenBank. Nucleic Acids Research. 2015;43;D1:D30–D35. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1216> (as of 24.06.2021).
4. Ed. Akleyev A.V. Consequences of Radioactive Contamination of the Techa River. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2016. 390 p. (In Russ.).
5. Akleyev A.V. Urals Research Center for Radiation Medicine – Radiation Safety Guard of the Urals. Kto yest kto v meditsine = Who is Who in Medicine. 2014;2:16-17 (In Russ.).
6. Akhmadullin Yu.R., Vozilova A.V. Akleyev A.V. Study of the DNA Damage in Peripheral Blood Lymphocytes Using Micronucleus Test in Residents of the Techa Riverside Villages Who Were Chronically Exposed in Utero and Postnatally. Genetika = Russian Journal of Genetics 2020;56:463-470 (In Russ.).
7. Blinova E.A., Akleyev A.V. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in DNA Repair Genes with the Risk of Malignant Neoplasm Development in Persons Exposed to Chronic Radiation. Meditsina ekstremalnykh situatsiy = Extreme Medicine. 2017;61;3:104-109 (In Russ.).
8. Shalaginov S.A., Krestinina L.Yu., Startsev N.V., Akleyev A.V. Peculiarities of the Resettlement of the First Generation Offspring of the Exposed Techa River Population. Radiatsionnaya gigiyena = Radiation Hygiene. 2017;10;2:6-15 (In Russ.).
9. Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Degteva M.O., Akleyev A.V. Risk analysis of the mortality from the diseases of the circulatory system in the Ural cohort of emergency-irradiated population for the years 1950–2015. Radiatsionnaya gigiyena = Radiation Hygiene. 2019;12;1:52-61 (In Russ.).
10. Akleyev A.V., Varfolomeyeva T.A., Blinova E.A., Kotikova A.I., Nikiforov V.S., Akleyev A.A., Tryapitsyna G.A., Pryakhin E.A., Pastukhova E.I., Shalaginov S.A. Ways to Adapt to Low-Dose Radiation. Chelyabinsk State University, Urals Research Center for Radiation Medicine. St. Petersburg, SpetsLit, 2019. 111 p. (In Russ.).
11. Khaitov R.M., Alekseev L.P., Akleyev A.V., Trofimov D.Yu., Kofiadi I.A. Search for Immunogenetic Polymorphisms Associated to Radiation Effect is a Way to Improve State Biosafety. Fiziologiya i patologiya immunnogo sistema. 2012;16;10:3-15 (In Russ.).
12. Akleyev A.V., Dimov G.P., Varfolomeyeva T.A. The Status of Hematopoiesis in Residents of the Techa Riverside Settlements in the Period of Maximum Radiation Exposure. Report 2. Assessment of the Effect of Dose and Dose-Rate to Red Bone Marrow and Modifying Factors on the Frequency of Cytopenias and Cytoses. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology. 2012;52;2:130 (In Russ.).
13. Mikryukova L.D., Shalaginov S.A. Eye Disorders Occurred in People Chronically Exposed to Low Dose Radiation as the Results of Radiological Incidents in the Southern Ural. Radiatsiya i risk. Byulleten Natsionalnogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra = Radiation and Risk. Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry. 2020;29;4:84-96 (In Russ.).
14. Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I., Shishkina E.A., Bugrov N.G., Krestinina L.Yu., Akleyev A.V. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;3:46-53 (In Russ.).
15. Development and Organization of the Computer Database of Dosimetric, Demographic, and Medical Follow-Up of the Population Affected by Radiation Exposure Due to Uranium Fission Products. Research Report (Concluding). URCRM. Chelyabinsk Publ., 1985 (In Russ.).
16. Development of the Unified Information System «Radiation Situation and Health of the Population in the Area of Mayak PA Location». Research Report (Concluding)/URCRM. Chelyabinsk Publ., 1993. 85 p. (In Russ.).
17. Improvement of the Information System «Radiation Situation and Health of the Population in the Area of Mayak PA Location». Research Report (Concluding). URCRM. Chelyabinsk Publ., 1996. 81 p. (In Russ.).
18. Ed. Akleyev A.V., Kiselev M.F. Medical-Biological and Ecological Impacts of Radioactive Contamination of the Techa River. Moscow, 2001. 532 p. (In Russ.).
19. Startsev N.V., Shalovin D.G., Cragle D., Clein A., Akleyev A.V. Provision of the Physical Security of the Archive Material of the Urals Research Center for Radiation Medicine. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2001;6:107-112 (In Russ.).
20. Civil Code of the Russian Federation. Part 4. Dated 18.12.2006 N 230-Federal Law. (Rev. as of 18.07.2019) (In Russ.).
21. Shishkina E.A., Tokareva E.E., Bugrov N.G., Sharagin P.A., Tolstykh E.I., Degteva M.O. Reduction of the Uncertainty of the ⁹⁰Sr, ¹³⁷Cs and ⁴⁰K Body Burden Measurements for Human with the Whole -Body Counter СИЧ9.1М. ANRI. 2017;3:25-41 (In Russ.).
22. Blinova E.A., Akleyev A.A. Genetic Markers Associated with the Risk of Developing Carcinogenic Effects of the Exposure. Educating Future Holders of Master's Degree: Challenges and Future Development. Abstracts of the Proceedings of the 3rd All-Russian Conference. 2019. P. 93-95 (In Russ.).
23. Blinova E.A., Diusenova R.D., Ianishevskaya M.A., Akleyev A.V. Association of the Polymorphic Variants of Reparation Genes with the Risk of Solid Tumors Development in Chronically Exposed Persons. Current Problems in Radiation Genetics. Proceedings of the Two-day International Conference. 2019. P. 28-30 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.07.2021. **Принята к публикации:** 05.09.2021.

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: 17.07.2021. **Accepted for publication:** 05.09.2021

ОЦЕНКА ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ХРУСТАЛИКА ГЛАЗА И КОЖИ ПЕРСОНАЛА В СОВРЕМЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЯХ

¹ Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

² Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Охрименко Сергей Евгеньевич: ooniii@mail.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Широкое распространение радиационных технологий в медицине ставит в повестку дня ряд новых вопросов в области обеспечения радиационной безопасности персонала. Это относится к современным методикам диагностики и лечения с применением рентгеновской техники и радиофармпрепаратов (РФП) в условиях воздействия на персонал рассеянного излучения низкой интенсивности. Применяемые средства индивидуальной защиты не обеспечивают защиту хрусталика глаза и облучаемых участков кожи.

Цель: Оценка доз облучения хрусталика глаза и кожи в современных медицинских технологиях персонала, осуществляющего работу в поле рассеянного ионизирующего излучения низкой интенсивности и непосредственном контакте с радионуклидными источниками.

Материал и методы: Использованы ТЛД-детекторы для оценки доз в хрусталике глаза $H_p(3)$ и коже пальцев рук $H_p(0,07)$. Привлечены данные зарубежных исследований.

Результаты: В условиях существенного снижения пределов эквивалентных доз на хрусталик глаза до 20 мЗв оценка уровней облучения последнего, на основе сведений по эффективной дозе, становится невозможной. Отмечаются факты поражения хрусталика при этих уровнях облучения. Дана оценка существующих уровней облучения хрусталика по целому ряду медицинских технологий. Показано, что существующие уровни облучения могут значительно превышать 20 мЗв в год для хрусталика (до 0,2 мЗв за операцию) и до 200 мЗв в год для кожи рук при работе с ^{18}F . Не исключён стохастический характер повреждений хрусталика. Приведены данные по уровням облучения кожи в рентгенохирургических технологиях и при использовании РФП на основе ^{18}F . Рассмотрены новые подходы к нормированию деятельности с радиационными источниками на основе оценки рабочей нагрузки.

Заключение: Материалы исследований подтверждают актуальность проблемы облучения хрусталика глаза и кожи персонала, работающего в поле рассеянного ионизирующего излучения низкой интенсивности. Наряду с оценками эквивалентных доз указанных органов, необходимо проведение эпидемиологических исследований для оценки и разработки адекватных мер радиационной защиты хрусталика глаза и облучаемых отделов кожи (руки).

Ключевые слова: хрусталик глаза, кожа, эффективная доза, эквивалентная доза, фтор-18, рентгеновское излучение, катаракта, персонал

Для цитирования: Охрименко С.Е., Коренков И.П., Шандала Н.К., Семенова М.П., Рыжкин С.А., Ермолина Е.П., Акопова Н.А. Оценка доз облучения хрусталика глаза и кожи персонала в современных медицинских технологиях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 54–59. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-54-59

Dose Assessment to the Lens of the Eye and Skin of the Personnel in Advanced Medical Technologies

Korenkov I.P.¹, Okhrimenko S.E.^{1,2}, Shandala N.K.¹, Semenova M.P.¹, Ryzhkin S.A.², Ermolina E.P.², Akopova N.A.²

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Contact person: Okhrimenko Sergey Evgenevich: : ooniii@mail.ru

ABSTRACT

Background: The widespread use of radiation technologies in medicine puts some new issues on the agenda in the field of radiation safety and protection of the personnel. This primarily relates to the advanced methods of diagnosis and treatment with the use of X-ray technology and radiopharmaceuticals (RPhP) under conditions of occupational exposure to low-intensity scattered radiation. The applied personal protective equipment reliably assures that the effective dose is not exceeded, but does not ensure compliance with the standards for the lens of the eye and the irradiated areas of the skin.

Purpose: This study is to evaluate, in the advanced medical technologies, the doses to the lens of the eye and skin of the personnel working in a low-intensity radiation field and in direct contact with radioactive sources.

Materials and methods: To evaluate the doses, TLD detectors were used for the purpose of dose assessment to the lens of the eye $H_p(3)$ and the skin of the fingers $H_p(0,07)$. The data of international studies are involved.

Results: In conditions of a significant reduction in the limits of equivalent doses to the lens of the eye, up to 20 mSv the assessment of the radiation levels of the latter, based on data on the effective dose, becomes impossible. In addition, there are facts of damage to the lens of the eye at much lower levels of radiation than previously thought. The paper evaluates the existing exposure to the lens of the eye for some medical technologies, both according to the published data and according to the results of our own research. It is shown that the existing radiation levels can significantly exceed 20 mSv per year (up to 0.2 mSv per operation) and it is impossible to exclude the stochastic nature of lens damage. Data on the levels of skin irradiation in X-ray surgical technologies and when using RPhP based on ^{18}F (up to 200 mSv per year for finger biting) are also provided. New approaches to rationing activities with radiation sources are considered based on the assessment of the workload: the number of manipulations, the activity used.

Conclusion: The research data confirm the relevance of the problem of exposure to the lens of the eye and the skin of the personnel working in the field of scattered radiation of low intensity. Along with the assessment of the equivalent doses to these organs, epidemiological studies should be conducted for the purpose of assessment and development of adequate radiation protection measures for the lens of the eye and the irradiated parts of the skin (hands)

Keywords: lens of the eye, skin, effective dose, equivalent dose, ^{18}F , X-ray radiation, cataract, personnel

For citation: Okhrimenko SE, Korenkov IP, Shandala NK, Semenova MP, Ryzhkin SA, Ermolina EP, Akopova NA. Dose Assessment to the Lens of the Eye and Skin of the Personnel in Advanced Medical Technologies // Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):39-44. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-54-59

Введение

По данным формы государственной статистической отчетности 1-ДОЗ, эффективные дозы облучения персонала во всех отраслях деятельности не превысили гигиенических нормативов – предела дозы 20 мЗв за год, установленных Нормами радиационной безопасности (НРБ-99/2009). По данным [1] средняя эффективная доза медицинского персонала составляет приблизительно 1 мЗв/год. Между тем, в рекомендациях МКРЗ от 2007 г. отмечено, что к наиболее радиочувствительным тканям относятся хрусталик глаза, который может быть более радиочувствительным, чем это считалось ранее.

В группах лиц, выживших после атомных бомбардировок, у детей, проходивших лучевую терапию, имеются доказательства избыточного выхода катаракты при несколько более низких дозах, чем считалось ранее [2]. По материалам наблюдения за работниками ПО «Маяк» за 50 лет установлено, что из общего числа лиц (2100 человек) с профессиональными заболеваниями: ОЛБ, ХЛБ, ППС (плутониевый пневмосклероз) диагностировано: ХЛБ – 77 %, ППС – 5,9 %, лучевые ожоги – 10 %, ОЛБ – 2 %, лучевая катаракта < 0,19 % [3]. Отмечена необходимость контроля индивидуальных эквивалентных доз в хрусталике глаза в производственных условиях на предприятиях атомного судостроения и судоремонта [4]. В когорте работников ПО «Маяк», впервые нанятых на один из основных заводов (реакторы, радиохимический и плутониевый заводы) в период 1948–1982 гг., и подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению, выявлена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости старческой катарактой от суммарной дозы внешнего гамма-облучения. ИОР/Гр внешнего гамма-облучения для заболеваемости старческой катарактой составил 0,28 (95 % ДИ: 0,20–0,37) с учетом пола, достигнутого возраста, возраста на момент найма на предприятие и периода рождения. Введение поправки на дозу нейтронного облучения значительно увеличивало риск на единицу дозы внешнего гамма-облучения для заболеваемости катарактой (ИОР/Гр = 0,31 при 95 % ДИ: 0,22, 0,40) [5].

Дальнейшие исследования показали повышенный риск заболеваемости катарактой всех типов (задней субкапсулярной (ЗСК), кортикальной и ядерной) в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению. Избыточный относительный риск на единицу дозы внешнего облучения (ИОР/Зв) составил 0,91 (95 % ДИ: 0,67–1,20) для ЗСК–63 (95 % ДИ: 0,49–0,76) для кортикальной катаракты и 0,47 (95 % ДИ: 0,35–0,60) для ядерной катаракты. Повышенный риск заболеваемости катарактой всех типов был обнаружен как у мужчин, так и у женщин изучаемой когорты, но ИОР/Зв у женщин был существенно выше [6]. Анализ заболеваемости разными формами катаракты в отдаленном периоде у населения, облученного в результате радиационных аварий на Южном Урале, показал статистически значимое влияние дозы облучения на появление помутнений в задней капсуле и ядре хрусталика [7].

Материал и методы.

В работе проанализированы результаты исследований доз облучения хрусталика глаза и кожи в медицинских технологиях, при воздействии рентгеновского излучения и γ -излучения радиофармпрепаратов (РФП). Для оценки эквивалентных доз облучения кожи и хрусталик глаза применялись дозиметры индивидуального эквивалента дозы $H_r(0,07)$ и $H_r(3)$, соответственно, с чувствительным элементом (детектором) ТЛД-1011(Т) (Производства НТЦ «Практика»). Данные детекторы представляют собой слой поликристаллического термолуминофора LiF(Cu, Mg, P), с массовой толщиной $5,0 \pm 0,1$ мг/см², нанесенный на алюминиевую подложку ($21,0 \pm 0,1$ мг/см²). Диапазон измерений 30 мкЗв –

12 Зв для энергий атомов 0,005 – 10 МэВ. Общая погрешность измерения с доверительной вероятностью 0,95 не хуже ± 10 %. При проведении измерений проводилась индивидуальная калибровка детекторов. Для калибровки использован источник гамма-излучения Cs-137 ($E_\gamma = 661$ кэВ) тип Ц2-5. Измерения детекторов проводились на термолуминесцентном анализаторе «Harshaw» TLD system 4000; Thermo Scientific Ltd «Лаборатории радиационного контроля» кафедры радиохимии МГУ им. М. В. Ломоносова.

Результаты и обсуждение

Вопрос облучения хрусталика глаза становится всё более актуальным при использовании медицинских источников в диагностических и терапевтических целях. Количество диагностических рентгенорадиологических исследований в России выросло на 35% за последние 10 лет, включая интервенционные технологии [1]. Вопрос применения интервенционных технологий подробно обсуждается в научной литературе. Рассматривались условия применения лучевых технологий, механизмы формирования доз облучения хрусталика глаза, оценка катарактогенного потенциала и эффективность защитных приемов [8]. Международные организации также в своих публикациях уже давно отмечали более высокую чувствительность хрусталика, нежели считалось ранее. Указывалось на возможность помутнения хрусталика глаза при гораздо более низких дозах, чем считалось ранее. Допускается возможность квалификации радиационной катаракты как стохастического эффекта, что стало основой изменения предела для эквивалентной дозы в хрусталике глаза – 20 мЗв за год и оптимизации радиационной защиты персонала с учетом принципа ALARA [9–15]. В первых отечественных обзорах по проблеме облучения хрусталика при интервенционных медицинских процедурах отмечена роль слабопроникающего излучения, создающего максимальные дозы в чувствительном слое кожи и в хрусталике глаза, (бета-частицы или фотоны с энергией менее 15 кэВ) [16]. Уровни эквивалентных доз хрусталика в интервенционных процедурах приведены в табл. 1.

Таблица 1

Примеры величин эквивалентных доз в хрусталике глаза за одну процедуру при различных интервенционных технологиях [16]
Examples of equivalent doses in the lens of the eye in one procedure with various interventional technologies [16]

Процедуры	мЗв	Примечание
Печёночная химиоэмболизация	0,27–2,14/ 0,016 – 0,064	без защиты/защита
Подвздошная ангиопластика	0,25–2,22/ 0,015–0,066	–»–
Нейромобилизация (голова, позвоночник)	1,38–11,2/ 0,083–0,329	–»–
Лёгочная ангиография	0,19–1,49/ 0,011–0,045	–»–
Черезшейное внутривенное портосистемное шунтирование	0,41–3,72/ 0,025–0,112	–»–
Церебральная ангиография	0,014	Защита
Коронарная ангиография и чрезкожная транслюминальная ангиопластика	0,013	Экран
Коронарная ангиография и чрезкожная транслюминальная ангиопластика	0,294	б/защиты
ЕVAR	0,010	б/защиты
Урология	0,026	б/защиты
Ортопедия	0,050	б/защиты
Гистеросальпингография	0,22	
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреография	0,094 – 0,34	Трубка под столом
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреография	2,8	Трубка под столом

Таблица 2

Величины органичных и эффективных доз при ангиографических исследованиях по данным разных авторов^{1,2}.
The values of organ and effective doses in angiographic studies according to different authors^{1,2}

Вид исследования	Персонал	Эквивалентные дозы облучения отдельных органов и тканей, мкЗв/процедура							
		Хруст.	ЩЖ	ГМ	АКМ	Лёг.	л/рука	п/рука	Е эфф. мЗв/год
Диагностика	Ангиолог	70	90	90	90	90	240	240	18
	Медсестра	128	31	31	31	31	100	100	14
Лечение	Ангиолог	51	41	41	41	41	500	500	18
	Медсестра	32	14	14	14	14	58	58	19
Катетеризация	Ангиолог	650/68*	620/54*	–	–	–	190	360	–
Ангиопластика	Ангиолог	–	–	–	–	–	420	220	–

Примечание: * – с применением защиты

¹ Mc B. J. Parland A Survey of Radiation Exposure Received by the Staff at Two Cardiac Catherization Laboratories

Mc B. J. Parland, J. Nosil, B. Barry//Br. J. Radiol. – 1990. - №63. – P. 885-888.

² Padovani, R. Optimisation in Coronary Angioplasty/R. Padovani, C. Rodella, G. Bernard//Radiation Protection Dosimetry.-1998.-V.80.1-3.-P.-303-306

Как видно отмечается большой разброс значений эквивалентных доз за операцию, при различных процедурах и условиях их проведения.

В работах отечественных специалистов проанализированы результаты индивидуального дозиметрического контроля персонала рентгенохирургических бригад ряда клинических больниц г. Санкт-Петербурга, а также возможность оценки уровней облучения хрусталика на основе сопоставления значений индивидуальных эквивалентных дозы Н_р(3) и Н_р(10). Вероятность превышения 20 мЗв составила менее 1 %. Но поскольку сотрудники рентгенохирургических бригад – наиболее облучаемая группа в медицине, можно предполагать, что число превышений может достигать 10 % случаев. Отмечено, что эти результаты существенно отличаются от аналогичных результатов, полученных в рамках Европейского проекта ORAMED (Optimization of Radiation Protection of Medical Staff) [17, 18]. В рамках проекта ORAMED проведено исследование доз облучения хрусталика глаза у интервенционных специалистов в 34 европейских больницах. У 7 из 15 операторов при ангиографии сердца и ангиопластики сосудов годовая доза облучения хрусталика глаза превысила 20 мЗв. Согласно Европейской директиве, такой персонал подлежит индивидуальному дозиметрическому контролю [19–21]. Подробные данные по дозам за процедуру приведены в отечественном обзоре [22] (табл. 2 и 3).

Различия в уровнях доз связаны различиями в продолжительности операций, частоте и длительности использования рентгеновского излучения, что затрудняет оценку технологии. По данным [23], эквивалентные дозы облучения хрусталика глаза (11 врачей и 15 медицинских сестёр) при рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечении, составили от 2 до 16,92 мЗв за квартал. Приведено описание клинического обследования врача-ангиографа (возраст – 34 года, годовая эквивалентная доза на хрусталик – 18,7 мЗв), в котором выявлено поражение конъюнктивы, синдром «сухого» глаза, деструкция стекловидного тела и уплотнение ядра хрусталика глаза.

Первые оценки эквивалентных доз хрусталика глаза у персонала медицинских учреждений г. Москвы проведены авторами совместно с лабораторией радиационного контроля кафедры радиохимии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Обследованы врачи, средний персонал кардиоваскулярной хирургии, средний медицинский персонал радиоизотопной лаборатории (работа с ^{99m}Tc), врачи-стоматологи, работающие с применением рентгеновского аппарата. Результаты представлены в табл. 4.

Экспонирование индивидуальных дозиметров осуществлялось в течение месяца, результаты пересчитывались на годовую дозу. Наибольшие значения зафиксированы у врачей-ангиографистов, существенные дозы отмечены у врачей – эндоскопистов.

Измерение доз за отдельные периоды не всегда является удачным вариантом для оценки радиационного воздействия. В дальнейших исследованиях оценивалась усреднённая дозовая нагрузка за одну операцию. Операции делятся на диагностические и лечебные. Диагностические операции длятся, в среднем, 20 – 30 мин, а время облучения может составить 3 – 7 мин. Терапевтические операции (стентирование коронарных сосудов и др.), зависят от сложности операции и длятся часами. Так, при длительности операции 2,5 часа время воздействия излучения составило 28 мин. Нами проведена оценка средних эквивалентных доз облучения хрусталика за одну операцию врачей-ангиографистов, врачей эндоскопистов, среднего медицинского персонала ангиографии и эндо-

Таблица 3

Эквивалентные дозы на хрусталик глаза и руки врачей при выполнении ангиографических исследований¹⁻⁵
Equivalent doses to the lens of the eye and hands of doctors when performing angiographic studies¹⁻⁵

Эквивалентная доза за исследование, мкЗв		
Хрусталик	Руки	Источники
364	364	1
67 - 75	300 - 545	2
23 - 88	-	3
400	680	4
47	1100	5

Примечание:

¹Mc B. J. Parland A Survey of Radiation Exposure Received by the Staff at Two Cardiac Catherization Laboratories Mc B. J. Parland, J. Nosil, B. Barry//Br. J. Radiol. – 1990. - №63. – P. 885-888.

²Steffanino, G. Short communication: Staff Dose Reduction during Coronary Angiography using low Framing Speed/ G. Staffenino, V. Rossetti, F. Rubichini and al//Br. J. Radiol.-1996/-V/69 №825. – P. 860-864.

³Ii, I. B. occupational Exposure in Pediatric cardiac Cauterization/I. L. Li, m. Kai, K. Takano at al// Health Phys. – 1995/ - V. 69(2). – P. 261-264

⁴Medeiros, R. D. Evolution of X-ray Exposure Dosage during Coronary Cineangiography// Arg. Bras. Cardiol. – 1990. – V.55(1). – P. 31-33

⁵Karppinen, J Risk and Exposure of Radiologists and patients during Coronary Angiography and percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty/J. Karppinen, T. Parvianen, A. Servomaa at al//Radiation Protection Dosimetry. – 1995. – V.57(1-4)/ - 481-485

Таблица 4

Результаты измерений Н_р(3) и оценке годовой эквивалентной дозы облучения хрусталика глаза у медицинских работников разных специальностей [24]*

The results of measurements of Н_р(3) and the assessment of the annual equivalent dose of irradiation of the lens of the eye in medical workers of different specialties [24]*

Специальность	Н _р мЗв	Н годовая мЗв
Средний мед персонал работа с РФП		
Врач ангиографист		
Средний медицинский персонал ангиография		
Врач уролог		
Стоматолог		

Примечание: * – материалы представлены в Expert Group on the Dose Limit for the Lens of the Eye (EGDLE) of the OECD Nuclear Energy Agency (NEA)'s Committee on Radiological Protection and Public Health (CRPPH) Survey for Regulatory Bodies

Таблица 5

Оценка средней эквивалентной дозы хрусталика глаза на одну операцию при проведении диагностических и терапевтических кардиоваскулярных и эндоскопических процедур*
Assessment of the average equivalent dose of the lens of the eye per operation during diagnostic and therapeutic cardiovascular and endoscopic procedures*

Вид работ	Доза за период экспозиции	Эквивалентная доза в хрусталике на одну операцию	Максимально возможное количество операций при $H=20\text{мЗв}$	Среднее количество операций в год
Кардиохирургия (м/с-1)	12,6	0,41	50	400 – 500
Кардиохирургия (врач-хирург-1)	1,28	0,1	200	305-400
Кардиохирургия (врач-хирург-2)	1,69	0,085	235	400-450
Кардиохирургия (врач-хирург-3)	1,05	0,2	100	400-450
Кардиохирургия (врач-хирург-4)	5,7/1,0**	0,09/0,015**	222/1333**	800
Кардиохирургия (м/с-2)	3,9/1,0**	0,035/0,015**	222/1333**	600
Эндоскопия (врач)	2,82	0,05	400	360-380
Эндоскопия (м/с)	2,79	0,05	400	360-380

Примечание:

* – материалы представлены в Expert Group on the Dose Limit for the Lens of the Eye (EGDLE) of the OECD Nuclear Energy Agency (NEA)'s Committee on Radiological Protection and Public Health (CRPPH) Survey for Regulatory Bodies

** – под защитным широким щитком 0,1 мм Pb

Таблица 6

Дозы облучения хрусталика глаза персонала диагностической лаборатории ПЭТ-центра в зависимости от активности РФП и количества пациентов [25]
Radiation doses of the lens of the eye of the staff of the diagnostic laboratory of the PET center, depending on the activity of RPhP and the number of patients [25]

Сотрудники	Операции	A ГБк	Количество пациентов	$H_{\text{лens}}$ мЗв $H_{\text{P}}(3)$	E мЗв $H_{\text{P}}(10)$
A	м/с, введение преобладает над фасовкой	109,2	283	0,63	0,53
B	фасовщик, фасовка преобладает над введением	124,5	324	0,67	0,52
C	р/лаборант ПЭТ КТ, сканирование	135,2	354	0,8	0,81

Таблица 7

Расчётные годовые эквивалентные дозы на хрусталик глаза персонала изотопной лаборатории ПЭТ-центра [25]
Estimated annual equivalent doses to the lens of the eye of the personnel of the isotope laboratory of the PET center [25]

Персонал	Рабочая функция	E, мЗв за год
A	введение $\approx 60\%$, фасовка 40%	6,9
B	фасовка $\approx 60\%$, введение 40%	7,4
C	рентгенолаборант ПЭТ КТ	8,8

Таблица 8

Расчётные годовые дозы на хрусталик в производстве РФП [22]
Estimated annual doses per lens in RPhP production [22]

	Годовые значения индивидуального эквивалента дозы $H_{\text{P}}(3)$ [мЗв]					
	Хрусталик правого глаза			Хрусталик левого глаза		
	$H_{\text{сред}}$	$H_{\text{макс}}$	$H_{\text{мин}}$	$H_{\text{сред}}$	$H_{\text{макс}}$	$H_{\text{мин}}$
Контроль качества ^{18}F -ФДГ	6.5	61	4	8	53	4
Получение ^{18}F -ФДГ	5	12	4	5	14	4
Операторы циклотрона	4	12	4	4	15	4
Фасовка ^{18}F -ФДГ	4	14	4	4	9	4
Инъекция ^{18}F -ФДГ	5	52	5	7	20	5

скопии, а также среднего медицинского персонала ПЭТ-центра, работающего с препаратами на основе ^{18}F . Вопрос об особенностях временных затрат (рабочей нагрузки) персонала, работающего с ^{18}F подробно описан в [25]. Результаты оценки персонала приведены в табл. 5.

Можно видеть, что при применении предела дозы в 20 мЗв безопасная квота будет выбрана уже, примерно, через 50 % общего количества операций, а в отдельных случаях (м/с кардиохирургии) - уже после 10 % годовой рабочей нагрузки, а предел дозы может быть превышен от 2-х до 4-х раз и составить 40 – 80 мЗв за год, что согласуется с [23]. Получена оценка доз облучения хрусталика глаза сотрудников ПЭТ-центра (средний медицинский персонал: фасовки РФП, введения активности, сканирование на ПЭТ/КТ) (табл. 6).

Наибольшая доза облучения хрусталика, с учётом рабочей нагрузки (активность РФП и количество пациентов), зарегистрирована у рентгенолаборанта ПЭТ/КТ, что объясняется его контактом со всей активностью, в то время как медицинская сестра и фасовщик «делят» эту активность «на двоих». Обращает на себя внимание практически равнозначные величины доз $H_{\text{P}}(10)$ и $H_{\text{P}}(3)$ и равенство их пределов доз, относительно которых проводилась оценка, – 20 мЗв. Предварительные расчётные оценки годовых эквивалентных доз облучения хрусталика глаза сотрудников, приведённые к 11 рабочим месяцам, дали следующие результаты (табл. 7).

Полученные усреднённые данные по годовой нагрузке, приведенные в таблице 8, хорошо согласуются с [26]. Полученные величины эквивалентных доз не превышают 20 мЗв, но составляют существенную долю от рекомендованного предела дозы.

Опыт и наблюдение за работой персонала указывают на существенное влияние «рабочего поведения» персонала на дозу облучения. Но, так или иначе, – ключевым фактором дозообразования является время облучения или «рабочая нагрузка», которая может быть выражено: общим временем работы, временем контакта с источниками, количеством операций, а в конечном итоге – количеством пациентов, учёт которого достаточно прост.

В рамках исследования предприняты первые шаги по оценке доз облучения кожи у персонала, осуществляющего работу (манипулирование) в поле рентгеновского излучения и при работе с РФП (табл. 9, 10).

Предварительные расчётные оценки годовых эквивалентных доз облучения сотрудников ПЭТ/центра, приведённые к 11 рабочим месяцам, дали следующие результаты, которые представлены в табл. 10.

Результаты аналогичных исследований представлены в табл. 11.

Полученные результаты хорошо согласуются между собой, подтверждая значение рабочей нагрузки в формировании доз облучения кожи рук операторов.

Таблица 9

Примерная оценка годовых эквивалентных доз кожи рук врачей-ангиохирургов, врачей-эндоскопистов и среднего медицинского персонала эндоскопии, мЗв
Approximate assessment of the annual equivalent doses of the skin of the hands of angiologists, endoscopists and nursing staff of endoscopy, mSv

Персонал	H_{skin} за экспозицию	Количество операций	Количество операций в год	H_{skin} год/расчётная
м/с ангиография	1,2	31	400 – 500	20
врач-кардиолог-1	0,7	13	300-400	22
врач-кардиолог-2	4,5	20	400-450	90
врач-кардиолог-3	1,1	5	400-450	90
врач-эндоскопия	1,0	58	800	14
м/с-эндоскопия	6,0	58	600	62

Таблица 10

Расчётные годовые эквивалентные дозы кожи, $H_{\text{F}}(0,07)$ пальцев рук (средний палец), сотрудников изотопной лаборатории ПЭТ-центра, мЗв [25]
Estimated annual equivalent doses of skin, $H_{\text{F}}(0,07)$ of fingers (middle finger), employees of the isotope laboratory of the PET center, mSv [25]

Персонал	Рабочая функция	H мЗв за год
А	введение ≈ фасовка	
В	фасовка ≈ введение	
С	рентгенолаборант ПЭТ КТ	

Таблица 11

Максимальное расчётное (приблизительное) годовое значение $H_{\text{F}}(0,07)$ для персонала, работающего в лабораториях ПЭТ-центра с различной рабочей нагрузкой на персонал, мЗв [27]
The maximum calculated (approximate) annual $H_{\text{F}}(0,07)$ for personnel working in PET center laboratories with different workloads on staff, mSv [27]

Профессиональные группы (подразделения ПЭТ центров различной специализации: «для себя» и «для внешних потребителей»)	Максимальное приблизительное годовое значение $H_{\text{F}}(0,07)$, мЗв
Физики/РПЦ I	11
Радиохимики/РПЦ I	445
Физики/РПЦ II	3
Радиохимики/РПЦ II	512
Медсёстры/РПЦ II	135

Выводы

Невозможно оценивать состояние радиационной безопасности указанного персонала на основании только данных эффективных доз облучения.

Эквивалентные дозы облучения хрусталика глаза у сотрудников рентгенохирургических бригад могут существенно превышать рекомендуемое значение 20 мЗв в год.

Зарегистрированы случаи поражения хрусталика глаза у врачей эндоваскулярной хирургии.

Дозы облучения хрусталика глаза при работе с РФП, предварительно, не превысили рекомендуемых значений, однако составляют существенную долю от данного уровня и также подлежат дальнейшей оценке.

Необходимо проведение эпидемиологического исследования поражаемости хрусталика глаза медицинского персонала, осуществляющего работу в поле рассеянного рентгеновского/гамма-излучения низкой интенсивности.

Требуется проведение дополнительной оценки результатов хронического воздействия рассеянного гамма/рентгеновского излучения низкой интенсивности на кожу медицинского персонала.

Необходима разработка рекомендаций по мерам защиты хрусталика глаза и кожных покровов персонала, осуществляющего работу в полях рассеянного ионизирующего излучения низкой интенсивности с учётом оценки реальной рабочей нагрузки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Балонов М.И., Голиков В.Ю., Водоватов А.В., Чипига Л.А., Звонова И.А., Кальницкий С.И. и др. Научные основы радиационной защиты в современной медицине. Т. 1. Лучевая диагностика / Под ред. Балонина М.И. СПб.: НИИРГ им. проф. П. В. Рамзаева. 2019. 320 с.
- The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Annals of the ICRP. 2007. V.37. P. 1–332.
- Дошенко В.Н., Булдаков Л.А. Медицинские последствия техногенного радиационного воздействия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2003. Т.48, № 4. С. 38–44.
- Хаззагерев С.М., Шаяхметова А.А., Арефьева Д.В., Иванова Т.А. Обоснование порядка контроля индивидуальных эквивалентных доз в хрусталике глаза от фотонного излучения в производственных условиях на предприятиях атомного судостроения и судоремонта // Современные проблемы науки и образования. 2015. Т.2, № 3. [Электронный ресурс]: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23817>.
- Азизова Т.В., Брагин Е.В., Хамада Н., Банникова М.В. Оценка риска заболеваемости старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63, № 4. С. 15–21. DOI: 10.12737/article_5b83b0430902e835861647.
- Азизова Т.В., Хамада Н., Григорьева Е.С., Брагин Е.В. Риск катаракты различных типов в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65, № 4. С. 48–57. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-48-57.
- Микрюкова Л.Д., Крестинина Л.Ю., Епифанова С.Б. Изучение послеродовых изменений хрусталика в процессе формирования катаракты у лиц, подвергшихся облучению в результате радиационных инцидентов на Южном Урале // Радиационная гигиена. 2018. Т.11, № 4. С. 51–63. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-4-51-63.
- David E.F., Andrew K., Christopher O., Sungchan S., and Sanjog P. The Risk of Radiation Exposure to the Eyes of the Interventional Pain. Physician Radiology Research and Practice. 2011. V.2011. P. 609537. doi:10.1155/2011/609537.
- Radiation Protection and Safety of Radiation Sources. International Basic Safety Standards. Vienna: IAEA, 2011. 329 p.
- Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards No. GSR Part 3. Vienna: IAEA, 2015.
- ICRP Publication 103. Annals of the ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. 2007. V.37, P. 1–332.
- Statement on Tissue Reactions. ICRP, ref.4825-3093-1464. 2011. 12 p.
- Implications for Occupational Radiation Protection of the New Dose Limit for the Lens of the Eye: Interim Guidance for Use and Comment. Draft 1. ICRP, 2013. 110 p.
- Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Publication 118. ICRP.
- Summary of Low-Dose Radiation Effects on Health. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2010. 2011. P. 51–64.
- Иванов С.И., Логинова С.В., Аكوпова Н.А., Охрименко С.Е., Нурлыбаев К.Н. Проблемы дозиметрии хрусталика глаза. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2014. Т.59, № 4. С. 67–72.
- Кайдановский Г.Н., Шлеенкова Е.Н. О проблемах контроля доз облучения хрусталика глаза // Радиационная гигиена. 2016. Т.9, № 3. DOI: 10.21514/1998-426X-2016-9-3-75-80.
- Шлеенкова Е.Н., Голиков В.Ю., Кайдановский Г.Н., Бажин С.Ю., Ильин В.А. Результаты контроля доз облучения хрусталиков глаз у медицинского персонала г. Санкт-Петербурга // Радиационная гигиена. 2019. Т.12, № 4. С. 29–36. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-4-29-36.
- ORAMED: Optimization of Radiation Protection of Medical Staff: EURADOS Report 2012-02. Braunschweig, 2012.
- Vanhavere F., Carinou E., Domienik J., Donadille L., Ginjaume M., Gualdrini G., et al. Measurements of Eye Lens Doses in Interventional Radiology and Cardiology: Final Results of the ORAMED Project // Radiation Measurements. 2011. V.46, No. 11. P. 1243–1247. DOI: 10.1016/j.radmeas.2011.08.013

21. Council Directive 2013/59/ Euratom of 5 December 2013 Laying Down Basic Safety Standards for Protection Against the Dangers Arising from Exposure to Ionising Radiation, and Repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/ Euratom and 2003/122/Euratom. European Commission 2014, 13. P. 1–73.
22. Кузин В.И. Ангиография: радиационно-гигиеническая характеристика условий труда персонала // Радиационная гигиена. 2009. Т.2, № 1. С. 52–58.
23. Рыжкин С.А., Слесарева А.Н., Галева Г.З., Иванов С.И. Клиническое изучение органа зрения и дозиметрия хрусталика глаза персонала, выполняющего хирургические вмешательства под контролем рентгеновского излучения // Радиация и риск. 2017. Т.26, № 3. С. 90–99. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-3-90-99.
24. Карпов Н.А., Охрименко С.Е., Иванов С.И., Кирюхин О.В., Акопова Н.А., Логинова С.В., Афиногенов А.М. Доза в хрусталике глаза: ближайшие пер-

- спективы // Сборник мат. Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 85-летию со дня рождения В. А. Кухтина. Чебоксары 3–4 апреля 2014. Чебоксары, 2014. С. 235–236.
25. Охрименко С.Е., Коренков И.П., Прохоров Н.И., Шандала Н.К., Захарова А.В. Радиационно-гигиеническая оценка современных медицинских технологий // Гигиена и санитария. 2020. Т.99, № 9. С. 939–946. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-939-946>.
26. Malgorzata Wrzesień. 18F-FDG Production Procedures as a Source of Eye Lens Exposure to Radiation // J. Radiol. Prot. 2018. V.38, No. 1. P. 382–393. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/aaa287>.
27. Malgorzata Wrzesień. The Effect of Work System on the Hand Exposure of Workers in 18F-FDG Production Centers // Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine. 2018. No. 41. P. 541–548. <https://doi.org/10.1007/s13246-018-0644-9>.

REFERENCES

1. Balonov M.I., Golikov V.YU., Vodovatov A.V., Chhipiga L.A., Zvonova I.A., Kalnitskiy S.I., et al. Nauchnyye Osnovy Radiatsionnoy Zashchity v Sovremennoy Meditsine. T.I. Luchevaya Diagnostika = Scientific Bases of Radiation Protection in Modern Medicine. V.I. Radiation Diagnostics. Ed. Balonova M.I. St. Petersburg, NIIRG Im. prof. P. V. Ramzayeva Publ., 2019. 320 p. (In Russ.).
2. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Annals of the ICRP. 2007;37:1–332.
3. Doshchenko V.N., Buldakov L.A. Medical Consequences of Man-Made Radiation Exposure. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2003;48:4:38–44 (In Russ.).
4. Khazagerov S.M., Shayakhmetova A.A., Arefyeva D.V., Ivanova T.A. Justification of the Procedure for Monitoring Individual Equivalent Doses in the Lens of the Eye from Photon Radiation in Production Conditions at Nuclear Shipbuilding and Ship Repair Enterprises. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education. Surgery. 2015;2;3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23817> (In Russ.).
5. Azizova T.A., Bragin E.V., Khamada N., Bannikova M.V. Risk Assessment of Senile Cataract Incidence in a Cohort of Nuclear Workers of Mayak Production Association. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63:4:15–21. DOI: 10.12737/article_5b83b0430902e8.35861647 (In Russ.).
6. Azizova T.V., Khamada N., Grigoryeva Ye.S., Bragin Ye.V. Risk of Various Types of Cataracts in the Cohort of Workers Exposed to Occupational Chronic Radiation. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65:4:48–57. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-48-57 (In Russ.).
7. Mikryukova L.D., Krestinina L.Yu., Yepifanova S.B. A Study of Layered Lens Change in the Process of Cataract Formation in Persons Exposed to Radiation as a Result of Radiation Accidents in the Southern Urals. Radiatsionnaya Gigiyena = Radiation Hygiene. 2018;11:4: 51–63. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-4-51-63 (In Russ.).
8. David E.F., Andrew K., Christopher O., Sungchan S., and Sanjog P. The Risk of Radiation Exposure to the Eyes of the Interventional Pain. Physician Radiology Research and Practice. 2011;2011:609537. doi:10.1155/2011/609537.
9. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources. International Basic Safety Standards. IAEA. 2011. 329 p.
10. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards No. GSR Part 3. Vienna, IAEA, 2015.
11. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Annals of the ICRP. 2007;37:1–332.
12. Statement on Tissue Reactions. ICRP, ref.4825-3093-1464. 2011. 12 p.
13. Implications for Occupational Radiation Protection of the New Dose Limit for the Lens of the Eye: Interim Guidance for Use and Comment. Draft 1. ICRP, 2013. 110 p.
14. Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Publication 118. ICRP.
15. Summary of Low-Dose Radiation Effects on Health. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR 2010). 2011. P. 51–64.
16. Ivanov S.I., Loginova S.V., Akopova N.A., Okhrimenko S.E., Nurlybaev K.N. Problems of Dosimetry of the Eye Lens. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2014;59:4:67–72 (In Russ.).
17. Kaydanovskiy G.N., Shleyenkova Ye.N. On Problems of the Lens of the Eye Radiation Dose Monitoring. Radiatsionnaya Gigiyena = Radiation Hygiene. 2016;9:3:75–80. DOI: 10.21514/1998-426X-2016-9-3-75-80 (In Russ.).
18. Shleyenkova Ye.N., Golikov V.Yu., Kaydanovskiy G.N., Bazhin S.Yu., Ilin V.A. Results of Eye Lens Doses Control of Medical Personnel in St. Petersburg. Radiatsionnaya Gigiyena = Radiation Hygiene. 2019;12:4: 29–36. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-4-29-36 (In Russ.).
19. ORAMED: Optimization of Radiation Protection of Medical Staff. EURADOS Report 2012-02, Braunschweig, 2012.
20. Vanhavere F., Carinou E., Domienik J., Donadille L., Ginjaume M., Gualdrini G., et al. Measurements of Eye Lens Doses in Interventional Radiology and Cardiology: Final Results of the ORAMED Project. Radiation Measurements. 2011;46;11:1243–1247. DOI: 10.1016/j.radmeas.2011.08.013.
21. European Commission 2014 Council Directive 2013/59/ Euratom of 5 December 2013 Laying Down Basic Safety Standards for Protection Against the Dangers Arising from Exposure to Ionising Radiation, and Repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/ Euratom and 2003/122/Euratom 13 1–73.
22. Kuzin V.I. Angiography: Radiation-Hygienic Characteristics of the Personnel Working Conditions. Radiatsionnaya Gigiyena = Radiation Hygiene. 2009;2;1:52–58 (In Russ.).
23. Ryzhkin S.A., Slesareva A.N., Galeyeva G.Z., Ivanov S.I. Clinical Examination of the Eyes Functional Status and Assessment of Equivalent Dose to Eye Lens in Medical Staff Performing Endovascular Interventions under X-ray Guidance. Radiatsiya i risk = Radiation and Risks. 2017;26:3:90–99. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-3-90-99 (In Russ.).
24. Karpov N.A., Okhrimenko S.YE., Ivanov S.I., Kiryukhin O.V., Akopova N.A., Loginova S.V., Afinozenov A.M. Doza v Khrustalike Glaza: Blizhayshiy Perspektivy = Dose in the Lens of the Eye: Immediate Prospects. Sbornik mat. Vserossiyskoy Konferentsii s Mezhdunarodnym Uchastiyem, Posvyashchennoy 85-Letiyyu so Dnya Rozhdeniya V. A. Kukhtina. = Collection of Mat. All-Russian Conference with International Participation Dedicated to the 85th Anniversary of the Birth V.A. Kuchina Cheboksary April 3–4, 2014. Cheboksary Publ., 2014. P. 235–236 (In Russ.).
25. Okhrimenko S.E., Korenkov I.P., Prokhorov N.I., Shandala N.K., Zakharova A.V. Radiation-Hygienic Assessment of Modern Medical Technologies. Gigiyena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation 2020;99:9:939–946. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-939-946> (In Russ.).
26. Malgorzata Wrzesień. 18F-FDG Production Procedures as a Source of Eye Lens Exposure to Radiation. J. Radiol. Prot. 2018;38;1:382–393. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/aaa287>.
27. Malgorzata Wrzesień. The Effect of Work System on the Hand Exposure of Workers in 18F-FDG Production Centers. Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine. 2018;41:541–548. <https://doi.org/10.1007/s13246-018-0644-9>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 17.07.2021. Принята к публикации: 05.09.2021.

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: 17.07.2021. Accepted for publication: 05.09.2021

И.Л. Шафранский, А.Р. Туков, О.Н. Прохорова, И.В. Александрова, М.В. Калинина
**АНАЛИЗ РИСКА СМЕРТИ ОТ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС,
РАБОТНИКОВ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

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

Контактное лицо: Туков Александр Романович, e-mail: atukov40@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить риск смерти ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС от цереброваскулярных болезней (МКБ 10: I60-I69.9) с использованием данных Отраслевого регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС за тридцатилетний период, имеющих верифицированную дозу внешнего облучения, полученную при работе в 30-км зоне ЧАЭС, и дозу профессионального облучения.

Материалы и методы: В исследование включены мужчины – 12663 человек, 1327 из них имеют дозу профессионального облучения. Были оценены грубые относительные риски смертности от цереброваскулярных болезней для пяти дозовых групп на основе внутреннего контроля. На втором этапе исследования все данные были стратифицированы по возрасту, дозовой нагрузке и Follow up периоду. На основе полученного файла стратифицированных данных проведена процедура Пуассоновской регрессии, для чего использован модуль AMFIT программы Epicure и рассчитана величина избыточного относительного риска (ИОР) смерти от цереброваскулярных болезней и исследован характер дозовой зависимости ИОР. Проведено когортное эпидемиологическое исследование группы ликвидаторов 1986–1990 гг. за тридцатилетний период в зависимости от дозы, как полученной при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, так и при профессиональной работе с радиоактивными веществами (РВ) и источниками ионизирующего облучения (ИИИ).

Результаты: Показаны прямые оценки радиогенного риска смерти от цереброваскулярных болезней. Не обнаружено увеличение соответствующего риска смерти на единицу дозы (ИОР/Зв < 0) для дозовых нагрузок, полученных как при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, так и для суммарных доз.

Выводы: Ликвидаторы в отдалённые сроки после работ по ликвидации последствий аварии нуждаются в общепринятых подходах медицинского обслуживания, направленных на профилактику и лечение таких наиболее распространённых заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания. Полученные результаты на данном этапе могут быть использованы при разработке регламентов радиационной безопасности.

Ключевые слова: радиация, риск смерти, относительный риск, цереброваскулярные болезни, авария на ЧАЭС, EPICURE, AMFIT, Госкорпорация «Росатом», отраслевой регистр, радиационная безопасность.

Для цитирования: Шафранский И.Л., Туков А.Р., Прохорова О.Н., Александрова И.В., Калинина М.В. Анализ риска смерти от цереброваскулярных болезней ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников атомной промышленности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 60–64. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-60-64

Analysis of the Risk of Death from cerebrovascular Disease of Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP, Employees of the Atomic Industry

I.L. Shafransky, A.R. Tukov, O.N. Prohorova, M.V. Kalinina

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

Contact person: Tukov Alexander Romanovich, e-mail: atukov40@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Assessment of the risk of death of the liquidators of the Chernobyl accident from cerebrovascular diseases.

Material and methods: The risk of death of liquidators of the Chernobyl accident from cerebrovascular diseases (ICD 10: I60-I69.9) was estimated using the Industry Register of persons exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident over a thirty-year period, with a verified dose of external exposure obtained by operating in the 30 km zone of the Chernobyl NPP. The study included men - 12,663 people, 1327 of them have a dose of occupational exposure. Rough relative risks of mortality from cerebrovascular diseases were evaluated for five dose groups based on internal control. At the second stage of the study, all data were stratified by age, dose load and Follow up period. Based on the obtained stratified data file, the Poisson regression procedure was carried out, for which the Epicure AMFIT module was used and the magnitude of the excess relative risk (ERR) of death from cerebrovascular diseases was calculated and the nature of the dose dependence of EI was investigated. A cohort epidemiological study of a group of liquidators of 1986-1990 was conducted over a thirty-year period, depending on the dose, both obtained during the liquidation of the consequences of the Chernobyl accident and during work with radioactive substances (RS) in the profession.

Results: For the first time, direct estimates of the radiogenic risk of death from cerebrovascular diseases have been obtained. A risk decrease in this type of death per unit dose was shown for dose loads implemented during the liquidation of the consequences of the Chernobyl accident and professional doses too.

Conclusion: Liquidators in the long-term after the work on eliminating the consequences of the accident need generally accepted medical care approaches aimed at preventing and treating such common diseases as cardiovascular diseases. The results can be used in the development of radiation safety regulation.

Keywords: radiation, risk of death, relative risk, cerebrovascular disease, the Chernobyl accident, EPICURE, AMFIT, ROSATOM, radiation safety

For citation: Shafransky IL, Tukov AR, Prohorova ON, Kalinina MV. Analysis of the Risk of Death from cerebrovascular Disease of Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP, Employees of the Atomic Industry. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):60-64. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-60-64

Введение

В последнее время возник интерес к вопросам влияния ионизирующего излучения (ИИ) на заболеваемость и смертность от неонкологической соматической патологии. Причина – появление множества клинических доказательств повреждающего воздействия радиации на сердечно-сосудистую систему.

Вместе с тем, на базе данных когорты лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии (LSS) показано, что в анализе смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний ни для одной дозовой страты из категории общей дозы не было предъявлено статистически значимого значения риска относительно контрольного контингента (менее 0,2 Гр), и даже добавление дополнительных корректирующих факторов не изменило этот результат [1]. Оценки избыточного относительного риска на Зв (ИОР/Зв) соответствовали уровню, не превышающему риск. С другой стороны, результаты, как правило, были слишком неточными, чтобы судить варьировались ли относительные риски в зависимости от возраста.

Касательно российских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (далее ликвидаторы) существует точка зрения, что низкая зависимость популяционных рисков соматических заболеваний от величины дозы радиации, полученной при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, возможно, связана с ошибочной оценкой дозы радиационного воздействия, полученной ликвидаторами, а также из-за функциональной нестабильности изменения диагностических показателей во времени [2, 3]. По данным Российского государственного медико-дозиметрического реестра (РГМДР), избыточный относительный риск на Зв (ИОР/Зв) сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний имеет величину 0,4 (достоверно отличен от нуля), а для смертности составляет 0,2 (недостоверно) [4].

По данным украинских исследователей, несмотря на то, что клиническая характеристика функционального состояния сердечно-сосудистой системы и сопутствующие заболевания у ликвидаторов были почти аналогичны тем, что наблюдались в контрольной группе, начало гипертонической болезни у них наступало раньше – в 55,9 лет, против 59,8 лет в контрольной группе [5]. Также показано, что у ликвидаторов в возрасте от 40 лет и старше на момент аварии облучение в малых дозах вызывало развитие цереброваскулярных болезней. Уровень смертности у этих лиц с более высокими дозами облучения был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у лиц с более низкими дозами облучения. Основными причинами смертности от болезней системы кровообращения в исследуемых когортах являлись цереброваскулярные болезни, артериальная гипертензия, болезни артерий, артериол и капилляров [6, 7].

Также представляют интерес оценки, полученные по данным национальных регистров рабочих, занятых в сфере ядерной энергетики, а также шахтёров, занятых на производстве добычи урановой руды (Германия). Оценки ИОР/Гр для смертности от болезней системы кровообращения по данным NRRW (Англия) и их немецких коллег не отличается значимо от нуля, что также коррелируется с данными Т.В. Азизовой по когорте рабочих ПО «Маяк» [8–12].

M.P. Little et al [13] представил результаты оценки ИОР/Зв на данных когорты LSS для смертности от болезней системы кровообращения, которые составили 0,17 (0,08 – 0,26). Анализ данных IARC исследования смертности рабочих ядерного цикла 15 стран позволил ему получить более низкие оценки для заболеваемости в отдельных нозологиях (ишемическая болезнь сердца, ги-

пертоническая болезнь, инсульты, эмболии), которые в целом были близки к нулю. Его анализ данных заболеваемости ликвидаторов Чернобыльской аварии дал следующие результаты для ИОР/Зв: гипертоническая болезнь – 0,26, ишемическая болезнь сердца – 0,41, другие патологии системы кровообращения – 0,26. За исключением последнего, первые два коэффициента достоверно отличаются от нуля. В работе по мета-анализу данных, представленных исследователями многих стран [14], получено значение ИОР/Зв для смерти от ишемической болезни 0,10.

Основательная работа по анализу данных смертности работников ядерного цикла, обобщившая многие результаты, была проведена коллективом Е. Кардис с соавторами [15]. Риск смерти от всех болезней, исключая онкологические заболевания, составил 0,24 на Зв, для болезней системы кровообращения – 0,09 на Зв. Для обоих коэффициентов доверительный интервал (ДИ) включает ноль.

К сожалению, представленные выше исследования были сделаны с использованием данных о дозах одного вида облучения, следовательно, результаты не могут быть надёжными. Поэтому является актуальным проведение исследований оценки риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний или смерти от них с использованием суммарных доз облучения.

Материалы и методы

В работе использованы данные смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте ликвидаторов, работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом». В анализ включена информация о ликвидаторах мужчинах, состоящих на учёте в Отраслевом регистре лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС и имеющих данные о верифицированных дозах внешнего облучения (12663 человек). Средний возраст ликвидаторов на момент участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС составил 36,6 года, 80 % ликвидаторов находились в возрастной группе 30–40 лет.

В настоящее время, в связи с тем, что ни один медико-дозиметрический регистр не соответствует требованиям НРБ/99 (наличие суммарной дозы облучения), отсутствует возможность проведения корректных исследований по оценке риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний при малых дозах облучения на существующих регистрах как в нашей стране, так и за рубежом.

Концерн «Росэнергоатом» предоставил ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России данные о дозах профессионального облучения работников основного производства 9 АЭС, состоящих на индивидуальном дозиметрическом контроле (ИДК), участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В разработку включены данные о дозах профессионального облучения работников Балаковской, Белоярской, Калининской, Кольской, Курской, Ленинградской, Нововоронежской, Ростовской и Смоленской АЭС.

Кроме того, данные о профессиональных дозах облучения были получены от учреждений здравоохранения ФМБА России на работников других предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом». Дозы профессионального облучения были представлены по годам работы с РВ и ИИИ от начала работы на АЭС и по 2015 г. Рассчитаны кумулятивные дозы, которые были привязаны к участникам ликвидации аварии, включённых в Отраслевой регистр.

Данные о дозах внешнего облучения ликвидаторов различных годов пребывания в 30-км зоне ЧАЭС представлены в табл. 1.

Таблица 1

Обеспеченность ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС данными о дозах внешнего облучения
Property of liquidators of the consequences of the Chernobyl NPP on the doses of external irradiation

Годы вьезда	Количество ликвидаторов	Из них есть доза		Среднее значение (мЗв)
		число лиц	%	
1986-1990	18450	12663	68,6	55,3
1986	10790	7277	67,4	74,8
1987	4738	3352	70,7	33,1
1988	1868	1383	74,0	25,7
1989	798	566	70,9	16,8
1990	266	95	35,7	11,9

В табл. 2 представлены некоторые значения доз обобщённой базы данных отраслевого Регистра по пяти дозовым группам – как доз, полученных при работе в 30-км зоне ЧАЭС, так и суммарным с профессиональными дозами. Группы формировались из расчёта примерно равного количества лиц и с учётом полученных доз облучения.

В структуре суммарных доз, полученных ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС при работе в 30-км зоне и в процессе профессиональной деятельности, 48 % составляют дозы до 100 мЗв, 6 % ликвидаторов имеют дозы, превышающие 500 мЗв.

В табл. 3 представлена информация о средних, минимальных и максимальных дозах внешнего облучения, полученных ликвидаторами, мужчинами в различных местах работы. Коллективная доза внешнего облучения составила 898201,56 мЗв (доза ЧАЭС – 700536,2 мЗв, доза профессионального облучения – 197675,36 мЗв).

Корреляционной связи персональной дозы профессионального облучения с дозой, полученной при работе

по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, не выявлено. В работе рассчитывался 95 % доверительный интервал показателей (ДИ 95 %).

Для оценок риска по объединённым в возрастные, дозовые и другие группы данных был использован пакет прикладных статистических программ EPICURE (модуль AMFIT) [16], широко применяемый в современной радиационно-эпидемиологической практике. В этом пакете реализована методика оценки радиационных рисков. Программа AMFIT является признанным стандартом для проведения радиационно-эпидемиологических исследований. Оценки радиационного риска среди персонала предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» были выполнены с использованием этой программы. Модель избыточного относительного риска в общем виде представлена как:

$$\lambda_d = \lambda_0 \times (1 + \beta \times d), \quad (1)$$

где λ_d – показатель заболеваемости, λ_0 – показатель спонтанной заболеваемости, β – избыточный относительный риск, d – доза облучения.

Функция правдоподобия строится исходя из предположения, что число случаев заболевания являются независимыми пуассоновскими случайными величинами.

Результаты

Для расчётов относительного радиационного риска (ОР) смертности от цереброваскулярных заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по программе AMFIT данные были разделены на 5 дозовых групп, полученных в результате ликвидации аварии на ЧАЭС и по суммарной дозе (табл. 4, 5).

Таблица 2

Обеспеченность ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС данными о дозах внешнего облучения по месту их получения
Provision of liquidators of the consequences of the Chernobyl NPP data on external doses at the place of their receipt

Дозовая группа	Дозы ЧАЭС		Дозы ЧАЭС+проф.		
	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
33,3-93,6	2436	57,62	51,0-135,5	2580	87,01
94,0-1478,5	2774	175,42	136,0-1478,5	2309	240,59

Таблица 3

Распределение доз облучения в зависимости от места работы
Distribution of radiation doses depending on the place of work

Место получения дозы	Средняя доза (мЗв)	Минимальная доза (мЗв)	Максимальная доза (мЗв)
ЧАЭС	55,3	0,1	1478,50
Предприятия Госкорпорации «Росатом»	142,8	0,1	1832,40
Взвешенная сумма доз	70,6	0,2	1985,6

Таблица 4

Смертность от цереброваскулярных болезней (МКБ 10: I60-I69.9) ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и ОР – работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» (дозы ЧАЭС, по дозовым стратам)
Mortality from cerebrovascular diseases (ICD 10: I60-I69.9) liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl NPP and OR, employees of enterprises and organizations of the state corporation Rosatom (doses of the Chernobyl NPP)

Средняя доза мЗв	Число смертей от ЦВБ	Человеко лет наблюдения	Смертность на	ОР

Таблица 5

Смертность от цереброваскулярных болезней (МКБ 10: I60-I69.9) ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и ОР, мужчин – работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» (дозы ЧАЭС+ проф. дозы, по дозовым стратам)
Mortality from cerebrovascular diseases (ICD 10: I60-I69.9) Liquidators of the consequences of the accident on the Chernobyl NPP and OR, men - employees of enterprises and organizations of the state corporation «Rosatom» (doses of Chernobyl NPP + Prof. Doses, by dose strata)

Средняя доза (мЗв)	Число смертей от ЦВБ	Человеко/лет наблюдения	Смертность±m (на 1000)	ОР
2,25	39	45338	0,86±0,14	1,00
9,59	39	46016	0,85±0,14	0,99
31,64	44	47457	0,93±0,14	1,08
87,01	37	48992	0,76±0,12	0,88
240,59	31	46417	0,67±0,12	0,78

Таблица 6

Оценки радиационных рисков смертности от цереброваскулярных болезней с использованием программы AMFIT для различных дозовых нагрузок (ИОР/Зв)

Estimates of the radiation risks of mortality from cerebrovascular diseases using the AMFIT program for various dose loads (ERR/Sv)

Тип дозы	ИОР/Зв	ДИ (95%)
ЧАЭС доза	-0,25	-3,85 – 2,82
Профдоза	-0,09	-2,26 – 2,07

Для оценки достоверности ОР использована формула:

$$\log RR (SE) = \sqrt{(1/r_1 + 1/r_2 - 1/N_1 - 1/N_2)}, \quad (2)$$

где r_1 , r_2 – число случаев в контроле и текущей стране, N_1 , N_2 – число человеко-лет в контроле и текущей стране.

В связи с малыми значениями ОР все значения точечных рисков достоверно не превышают единицы, что не дает возможности для параллельных сравнений. Вместе с тем, согласно данным таблиц 4, 5 значения ОР для смертности от цереброваскулярных болезней имеют некоторую тенденцию к увеличению в середине дозового интервала.

Результаты оценки радиационных рисков с использованием программы AMFIT для различных дозовых нагрузок приведены в табл. 6. Избыточный относительный риск не обнаружен как для случая учета только доз, полученных в 30-км. зоне ЧАЭС, так и для случая суммарных доз.

Добавление доз профессионального облучения в каждой стране приводит к сдвигу линии регрессии рисков кривой вправо по оси дозовых величин. В задаче с эмпирическим контролем это автоматически приводит к снижению избыточного риска.

Заключение

Как замечено исследователями, в объяснении патогенеза развития васкулярных заболеваний в отдаленном периоде существуют различные подходы. Одни из них рассматривают роль исключительно хронического эмоционального стресса, другие утверждают, что повреждающее действие ионизирующего излучения не зависит от сознания человека и при равномерном облучении организма проявляется на клеточно-молекулярном уровне во всех без исключения органах и тканях [17].

В настоящее время особую актуальность в анализе риска приобретают суммарные дозы облучения, полученные работниками, как в 30-км зоне ЧАЭС, так и процессе своей основной работы, а также медицинские и природные дозы облучения. Текущие результаты мировых исследований дозиметрии также указывают на то, что воздействие радиации на переживших атомную бомбардировку в Япо-

нии нельзя надежно оценить, если медицинские дозы рентгеновского излучения не будут тщательно включены в эти долгосрочные оценки [18]. Только суммарные дозы облучения могут стать корректной основой для разработки нормативной базы радиационной безопасности.

В исследовании впервые получены результаты по оценке риска облучения от совокупной дозы двух видов облучения. Однако эти результаты надо признать как предварительные, так как на данный момент процесс сбора полной информации о дозах облучения находится в самом начале и далее будет показано, насколько учёт доз медицинского и природного облучения необходим в рамках анализа популяционного риска.

Ликвидаторы в отдалённые сроки после работ по ликвидации последствий аварии нуждаются в общепринятых подходах, направленных на профилактику и лечение таких наиболее распространённых и социально значимых заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания.

Полученные результаты на данном этапе могут быть использованы при разработке регламентов радиационной безопасности лиц, имеющих отношение к работе с РВ и ИИИ.

Уникальность когорты ликвидаторов для получения прямых оценок риска отдалённых эффектов радиационного воздействия при малых и промежуточных дозах показывает необходимость наблюдения за данным контингентом. Дальнейшее исследование предполагает увеличение статистической силы анализа путём увеличения периода наблюдения, а также проведения работы, направленной на уменьшение неопределённостей в оценках доз и на улучшение полноты и качества эпидемиологических данных.

Выводы

1. Оценка расчёта риска смерти от цереброваскулярных болезней с использованием данных о дозах различных видов облучения показала различие в полученных результатах.
2. С ростом дозовой нагрузки не отмечено увеличение риска смерти от цереброваскулярных болезней.
3. Для надёжной оценки риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний или смерти от них необходимо создание медико-дозиметрического регистра работников атомной промышленности с наличием в нём данных о дозах всех видов облучения (профессионального, аварийного, медицинского, природного).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 05.06.2021. Принята к публикации: 15.12.2021.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 05.06.2021. Accepted for publication: 15.12.2021

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Dale LP, Shimizu Y, Donald AP, Akihiko Suyamac A, Mabuchi K. Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality: 1950–1997. Radiation Research, 2003, vol. 160, P. 381–407.
- Шантырь И.И., Астафьев О.М., Макарова Н.В. Состояние здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: (По материалам Сев.-Зап. регион. центра Рос. гос. мед. дозиметр. рег.)// Всерос. центр экстр. и радиац. медицины МЧС России. – СПб.: Сев.-Зап. регион. центр РГМДР. 2002. 112 с. [Shantyr I.I., Astafiev O.M., Makarova N.V. The health of liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: (based on the materials of Naz.-Zap. Region. The center of Ros. Gos. Honey. Dosimeter. Reg.). Vseros. Center Exp. and radiats. Medicine EMERCOM of Russia. - Spb.: Sev.-Zap. region. Center RGMDR. 2002; 112. (In Russian)]
- Sevan'kaev AV, Lloyd DC, Edwards AA, Moiseenko VV. High exposures to radiation received by workers inside the Chernobyl sarcophagus. Radiat. Protect. Dosim., 1995, vol. 59, no. 2, P. 85–91.
- Ivanov V, Maksoutov MA, Chekin SY, Petrov AV, Biryukov AP, Kruglova ZG, Matyash VA, Tsyb AF, Manton KG, Kravchenko JS. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. Health Phys. 2006; 90:199–207.
- Білий Д.О., Настіна О.М., Габулавічене Ж.М., Сидоренко Г.В., Бази́ка О.Д., Бі́лая В.В., Ковальов О.С. Фактори радіаційної і нерадіаційної природи та їх вплив на перебіг ішемічної хвороби серця у учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії. // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2014. - Вип. 19. - С. 213-222. [Bilij D.O., Nastina O.M., Gabulavichene Zh.M., Sidorenko G.V., Bazika O.D., Bilaya V.V., Kovalov O.S. Factors of radiation and non-radiation nature and their influence on the course of ischemic heart disease in the participants in the elimination of the consequences of the Chernobyl accident. Problems of radiation medicine and radiobiology. 2014; 19: 213-222.]
- Бузунов В.О., Прикашкіова К.Є., Губіна І.Г., Костюк Г.В., Терещенко С.О. Смертність від хвороб системи кровообігу мешканців радіоактивно забруднених територій унаслідок аварії на ЧАЕС за 1988–2010 роки спостереження залежно від доз радіаційного опромінення, статі. // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2013. - Вип. 18. - С. 50-58. [Buzunov V.O., Prikashhikova K.Ye., Gubina I.G., Kostyuk G.V., Tereshhenko S.O. Mortality of diseases of the circulatory system of radioactive contaminated territories as a result of the Chernobyl accident for 1988-2010 observation depending on doses of radiation irradiation, gender. Problems of radiation medicine and radiobiology. 2013; Ed. 18: 50-58.]
- Бузунов В.О., Прикашкіова К.Є., Костюк Г.В., Губіна І.Г., Терещенко С.О. Смертність від хвороб системи кровообігу мешканців радіоактивно забруднених територій України внаслідок аварії на ЧАЕС залежно від доз радіаційного опромінення та віку. 1988-2010 роки спостереження // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. - 2014. - Ed. 19. - С. 59-66. [Buzunov V.O., Prikashhikova K.Ye., Kostyuk G.V., Gubina I.G., Tereshhenko S.O. Mortality of diseases of the circulatory system of radioactive contaminated territories of Ukraine as a result of the Chernobyl accident depending on doses of radiation irradiation and age. 1988-2010 Observation. Problems of radiation medicine and radiobiology. 2014; Ed. 19: 59-66.]
- Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RGE, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GLC, Zhang W. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. British Journal of Cancer. 2009; vol. 100: 206 – 212.
- Krauser M, Kreisheimer M, Kandel M. Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study 1946-1998. Rad Env Biophys. 2006.
- Azizova TV, Colin R, Muirhead Maria B., Moseeva Evgenia S, Grigoryeva Margarita V, Sumina J, O'Hagan JA., Wei Zhang R.J., Haylock G.E., Hunter N. Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948–1972. Radiat Environ Biophys. 2011; vol. 50: 539–552.
- Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B. Ischemic heart disease in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948–1972. Health Phys. 2012; vol. 103, 1: 3–14.
- Moseeva M.B., Azizova T.V., Grigorieva E.S., Haylock R. Risk of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Workers Dosimetry System 2008. Rad. Environ. Biophys. 2014; vol. 53, 2: 469–477.
- Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, Wakeford R, Hildebrandt G, Paris F, Tapio S, Elliotta P. A Systematic Review of Epidemiological Associations between Low and Moderate Doses of Ionizing Radiation and Late Cardiovascular Effects, and Their Possible Mechanisms. Radiation Research. 2008; vol. 169: 99–109.
- Little MP, Azizova TV, Bazyka D. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. Environ. Health Perspect. 2012; vol. 120: 1503–1511.
- Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae J-M, Engels H, Gilbert E, Gulis G, Habib RR, Howe G, Kurtinaitis J, Malke H, Muirhead CR, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Schubauer-Berigan M, Tardy H, Telle-Lamberton M, Usel M, Veress K. 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; vol. 36:1126–1135.
- Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. Epicure, User's Guide. HiroSoft International Corporation. Seattle, WA 98112, USA. 1993; 329.
- Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Краснюк В.И., Щербатых О.В., Болотнов М.В. Радиация и стресс. Обзор научных публикаций о реакции человека на воздействие ионизирующего излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. № 5, С. 48-54. [Metlyaeva N.A., Bushmanov A.Yu., Krasnyuk V.I., Shherbatykh O.V., Bolotnov M.V. Radiation and stress. Review of scientific publications on a person's reaction to the impact of ionizing radiation. Medical radiology and radiation safety . 2016; No. 5: 48-54. (In Russian)]
- Kazuo, Shozo S. Medical X-ray Doses' Contributions to the Ionizing Radiation Exposures of Atomic-Bomb Survivors. Journal of Radiation Research, Vol. 32, Issue Suppl_1, 1 March 1991: 136–153.

А.Р. Геворков, А.В. Бойко, А.Д. Каприн
**СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ
ГОЛОВЫ И ШЕИ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, МНИОИ
им. П.А.Герцена - филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Геворков Артем Рубенович: torsurg@mail.ru

РЕФЕРАТ

Данная публикация представляет собой обзор современного состояния проблемы применения стереотаксической лучевой терапии (SBRT) при лечении больных опухолями головы и шеи (ОГШ). Нами проанализированы современные тенденции в ведении пациентов, а также представлены особенности радиобиологии и основные принципы лучевого лечения новообразований вышеуказанной локализации. Отдельное внимание уделено показаниям к проведению стереотаксической лучевой терапии, схемам фракционирования и планирования облучения. Подробно изложен накопленный опыт лучевого лечения с применением SBRT больных первичными ОГШ, в том числе в качестве метода дополнительного прицельного облучения (буста), а также в рамках повторной лучевой терапии при рецидивах. Представлены результаты реализации SBRT различными авторами как в качестве самостоятельной опции, так и в сочетании с лекарственной терапией. В сводной форме с уточняющими комментариями описана эффективность и переносимость облучения. Подробно приведен профиль токсичности лучевой терапии с указанием ключевых факторов риска развития осложнений.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, стереотаксическая лучевая терапия, SBRT

Для цитирования: Геворков А.Р., Бойко, А.В., Каприн А.Д. Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) больных опухолями головы и шеи. Современное состояние проблемы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 65–76. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-65-76

Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients with Head and Neck Cancer Treatment. Current State of the Problem

A.R. Gevorkov, A.V. Boyko, A.D. Kaprin

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Contact person: Gevorkov Artur Rubenovich: torsurg@mail.ru

ABSTRACT

This publication provides an overview of the current state of the art in the use of stereotactic radiation therapy (SBRT) for patients with head and neck tumors. We have analyzed current trends, and also presented the features of radiobiology and the basic principles of radiation treatment. Special attention is paid to indications for SBRT, fractionation schemes and radiation planning. The use of SBRT for primary head and neck tumors, including boost, as well as relapses treatment are described. The results of the implementation of SBRT by various authors both as an independent option and in combination with drug therapy are presented. The efficacy and tolerance of radiation is described in a summary form with clarifying comments. The radiation therapy toxicity profile is detailed, including the main risk factors of post-radiation complications.

Keywords: head – neck cancer; stereotactic body radiation therapy, SBRT

For citation: Gevorkov AR, Boyko AV, Kaprin AD. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients with Head and Neck Cancer Treatment. Current State of the Problem. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):65-76. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-65-76

Актуальность

На сегодняшний день проблема лечения больных опухолями головы и шеи (ОГШ) является, как никогда, актуальной, что обусловлено ростом заболеваемости, частым поздним выявлением болезни на III–IV стадии и ограниченным использованием наиболее эффективных, однако достаточно токсичных комбинированных и комплексных методов лечения. Так, в 2017–2018 гг. по мировым данным было зарегистрировано более 700 тыс. новых случаев заболевания злокачественными новообразованиями орофарингеальной области, а смертность только при поражении полости рта, губы и глотки превысила 380 тыс. человек [1, 2]. При этом обращает на себя внимание неуклонный рост заболеваемости орофарингеальным раком, превышающий по данным IARC (International Agency for Research on Cancer) 20 % за 5 лет. По информации тех же исследователей в группе риска все возрастные группы, в том числе от рака орофарингеальной, области все чаще страдают молодые социально активные люди. В России наблюдаются схожие тенденции, что отражается как в абсолютных цифрах первичной заболеваемости орофарин-

геальным раком (14 тыс. за 2018 г), так и приросте этих показателей порядка 3 % в год [3].

При лечении опухолей головы и шеи требуется мультидисциплинарный подход с привлечением хирургов, лучевых и химиотерапевтов. Характерно местное распространение опухолевого процесса за счет выхода за пределы органа и вовлечения соседних структур, что во многом определяет тактику лечения и прогноз течения заболевания [4]. Отличительной особенностью является склонность к лимфогенному регионарному метастазированию с этапным поражением групп узлов. Таким образом, особое значение имеет адекватное по объему применение таких локальных методов как лучевая терапия и оперативное лечение. В 2018 году комбинированное либо комплексное лечение получили 57,1–70,1 % больных первичным орофарингеальным раком, в том числе химиолучевая терапия была проведена 11,5–20,7 % пациентов [3]. Особое место занимает проблема лечения больных с рецидивами ОГШ, ранее получавших лечение, в том числе лучевую терапию. При локальных рецидивах 5-летняя выживаемость составляет 25–35 %, тогда как на поздних стадиях показатели не превышают 15–20 % [5, 6].

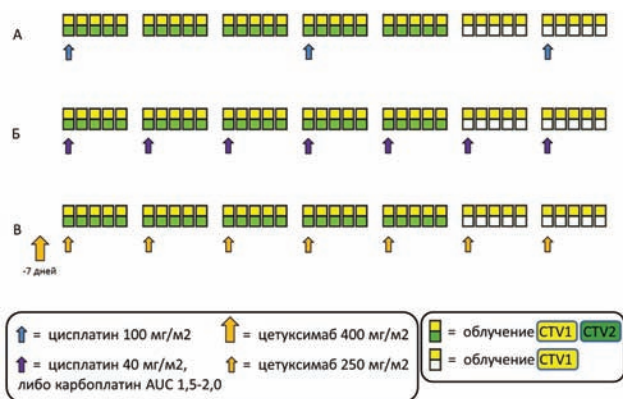


Рис. 1. Режимы химиолучевой терапии орофарингеального рака.
Fig. 1. Chemoradiation therapy schemes for oropharyngeal cancer

Примечание:

А – химиолучевое лечение с модификацией цисплатином 100 мг/м² × 1 р/3 недели ; Б – химиолучевое лечение с модификацией цисплатином 40 мг/м², либо карбоплатином AUC 1,5-2 еженедельно ; В – химиолучевое лечение с модификацией цетуксимабом в стартовой дозе 400 мг/м² и далее 250 мг/м² еженедельно

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения и применяется у 60-70 % всех больных опухолями головы и шеи (ОГШ), поскольку обеспечивает высокие показатели локорегионарного контроля, общей и безрецидивной выживаемости пациентов [4, 7, 8]. Кроме того, нередко не уступая хирургическому методу в эффективности, облучение является, по сравнению с ним, функционально и косметически щадящим. При значительной распространенности опухолевого процесса, лучевой метод применяется как ключевой этап комбинированного и комплексного лечения [9]. Особое место отводится лучевой терапии в лечении рецидивов ОГШ и в рамках паллиативной помощи.

Эффективность лучевой терапии обусловлена радиочувствительностью большинства опухолей головы и шеи, внедрением технологий точного подведения ионизирующего излучения (IMRT, IGRT и др.), применением новых схем фракционирования доз и способов радиомодификации. Комбинация лучевого и лекарственного лечения на сегодняшний день является стандартом при ведении больных местнораспространенными опухолями головы и шеи, поскольку позволяет обеспечить хорошие показатели локорегионарного контроля (ЛК), общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости пациентов [6, 9]. Выигрыш в показателях выживаемости и локорегионарного контроля в группах с лекарственной модификацией достигает 20–40% [9, 10]. Общепринятой схемой одновременного химиолучевого лечения (ХЛЛ) больных опухолями головы и шеи является введение цисплатина 100 мг/м² каждые 3 недели (в 1-й, 22-й и 43-й дни в процессе лучевой терапии) (рис. 1).

В качестве возможной альтернативы высокодозному режиму введения цисплатина рассматривают схему его еженедельного введения в дозе 40 мг/м², либо карбоплатина 1,5–2,0 AUC, или цетуксимаба в стартовой дозе 400 мг/м² в 1-й день, далее еженедельно с 8-го дня в поддерживающей дозе 250 мг/м² в/в капельно в процессе лучевой терапии [11, 12]. В настоящее время активно изучаются возможности использования лучевой терапии в сочетании с иммунотерапией (ингибиторы PD-L1 и др.), включающее на сегодняшний день ряд исследований: Javelin head and neck 100 NCT02952586, KEYNOTE 412 NCT103040999, IMVOKe 10 NCT03452137, REACH (I) GORTEC NCT02999087, REACH (II) GORTEC NCT02999087, Pembrolad NCT02707588, NRG-HN004 (фаза2/3). При этом все варианты одновременной ХЛТ подразумевают традиционный режим фракционирования.

Конкурирующим путем повышения эффективности лучевой терапии является эскалация доз с интенсивным подведением ионизирующего излучения в сокращенные сроки [13]. Лучевая терапия с нетрадиционными режимами фракционирования, включая ускоренное и гипофракционирование, представляет особый интерес с точки зрения локорегионарного контроля, однако применение агрессивных схем облучения лимитировано возможными побочными эффектами. Проведение лучевого лечения в режимах с высокими разовыми очаговыми дозами излучения стало возможным за счет внедрения методов высокоточного подведения доз ионизирующего излучения (IMRT, VMAT, IGRT и др.), позволяющих значительно сократить объем вынужденно облучаемых здоровых тканей и, в то же время, гарантировать подведение запланированных доз ионизирующего излучения в мишень. В рамках этого направления перспективно внедрение стереотаксического и радиохирургического облучения (SBRT) с высокодозным прецизионным воздействием, однако со значительными ограничениями по распространенности опухолевого процесса [14].

За последнее десятилетие стереотаксическую лучевую терапию получило более 2 тыс. пациентов [15]. Появляется все больше информации в пользу применения стереотаксиса как метода лечения больных первичными ОГШ, а также пациентов с рецидивом или первично-множественными метакронными опухолями в области предшествующего облучения [16, 17].

На сегодняшний день выработан ряд показаний к стереотаксическому облучению [15]:

1. Лечение больных первичными ОГШ с радикальной, либо паллиативной целью.
2. Дополнительное прицельное облучение (Boost) первичной опухоли и/или метастазов после лучевой терапии в режиме традиционного фракционирования.
3. Повторная лучевая терапия при рецидивах в области предшествующего облучения.
4. Послеоперационное облучение при высоком риске рецидива (близкий/положительный край резекции, экстракапсулярное распространение метастазов), либо остаточной опухоли (R2).

В недавнем исследовании с участием 15 международных институтов, обладающих большим опытом применения SBRT при лечении ОГШ, была показана значительная вариабельность как в показаниях к отбору пациентов, так и в методиках облучения. SBRT использовалась максимум в 10 % случаев при впервые диагностированном раке головы и шеи, до 15 % случаев в качестве буста при первичном заболевании и в 10–100 % случаев при лечении рецидивов. Преимущественно речь шла о таких локализациях как носоглотка, ротоглотка, кожа, околоушная слюнная железа и синоназальный рак, а также регионарное метастатическое поражение лимфоузлов [15].

Радиобиология и выбор режима фракционирования

Плоскоклеточный рак головы и шеи представляет собой сложное биологически гетерогенное заболевание. Злокачественные новообразования полости рта, в целом, относятся к радиочувствительным опухолям. Наиболее адекватное определение эквивалента эффективности проведенного облучения проводится при помощи линейно-квадратичной модели (ЛКМ), основанной на теории клеточной выживаемости. Общий показатель альфа-бета для опухолей головы и шеи составляет 10,5 Гр, в то время как для конкретных локализаций цифры могут существенно различаться (2,9–43).

При лечении больных с первичными опухолями головы и шеи на сегодняшний день наиболее распространено лучевое лечение в традиционном (конвенциональном)

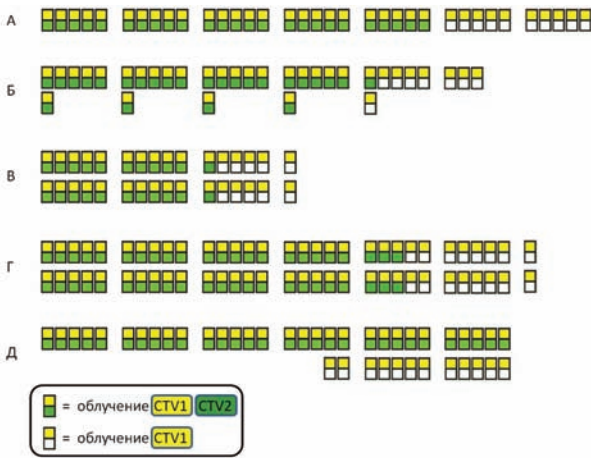


Рис. 2. Режимы фракционирования лучевой терапии орофарингеального рака.

Fig. 2. Radiotherapy fractionation modes for oropharyngeal cancer

Примечание:

А – традиционное фракционирование (2 Гр/сут) ; Б – ускоренное фракционирование DAHANCA (6 фракций в неделю); В – ускоренное фракционирование GORTEC (2 Гр x 2 р/сут); Г – гиперфракционирование (1,2 Гр x 2 р/сут); Д – схема с одновременным бустом (1,8 Гр + 1,5 Гр)

режиме фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2,2 Гр и суммарными очаговыми дозами (СОД) 60–70 Гр (рис. 2). Эскалация доз оправдана в случае облучения потенциально радиорезистентных опухолей. Известен вариант ускоренного фракционирования с ежедневным облучением шесть дней в неделю один раз в сутки в РОД 2 Гр (DAHANCA). Другой режим ускоренного фракционирования предусматривает ежедневное 2-кратное подведение 2 Гр (4 Гр/сут) в течение всего курса лечения до СОД 62–64 Гр (GORTEC). Также применяют схемы двукратного дневного облучения в РОД 1,2 Гр (2,4 Гр в сут), либо в режиме 1,8Гр + 1,5Гр (3,3Гр) в течение последних 12 дней (после подведения СОД 32,4Гр в РОД

1,8 Гр). Еще одним вариантом является облучение 5 раз в неделю в РОД 2,12 Гр × 1 р/сутки до СОД 69,96 Гр.

Гипофракционирование с применением SBRT может оказаться методом выбора при облучении радиорезистентных опухолей, поэтому чаще всего фигурирует в протоколах лечения больных с рецидивами ОГС. На сегодняшний день принятие решения о проведении SBRT всегда предусматривает сравнительную оценку пользы и вреда и, в первую очередь, рассматривается в отсутствие перспектив иной эффективной тактики ведения пациента.

Однако существует проблема расчета потенциальных эффектов облучения в высоких разовых дозах при помощи линейно-квадратичной модели, несомненно, адекватной при применении малых разовых доз излучения. Ведь в случае гипофракционирования с высокими разовыми дозами биологический эквивалент может превышать 150 Гр. Такие нагрузки неприемлемы для органов риска и сомнительны с точки зрения истинного повреждения опухоли [18–20]. Остается вопрос, не превышает ли по LQ модели реальный биологический эффект гипофракционирования. Согласно доступным на сегодняшний день данным, предел корректности расчетов по линейно-квадратичной модели составляет РОД 8–20 Гр [21, 22].

В 2010 г. J.Z. Wang et al представили обновленную общую LQ модель (gLQ model), предполагающую возможность оценки биологического эффекта облучения в любых дозах [23]. Ряд исследователей предлагает использовать для расчетов показателя α/β опухоли 7–9 Гр [24]. В настоящее время получили развитие методики изучения эффекта стереотаксической лучевой терапии с учетом классических принципов радиобиологии по LQ модели (5R), дополненных оценкой трансформации микроокружения и сосудистого русла в области облучения [25]. Также особого внимания заслуживает изучение иммуно-опосредованных эффектов гипофракционирования, показанных в ряде доклинических исследований (табл. 1).

Таблица 1

**Иммуно-опосредованные эффекты лучевой терапии [26]
Immune-mediated effects of radiation therapy [26]**

		Традиционное фракционирование	Гипофракционирование	Радиохирургия
Позитивные эффекты	<i>In vitro</i>	Индукция иммуногенной смерти клеток и высвобождение белков теплового шока (5×2 Гр) Усиленная стимуляция и созревание дендритных клеток (5×2 Гр) Экспрессия провоспалительных генов (5×2 Гр)	Усиленная стимуляция и созревание дендритных клеток (3×5 Гр)	Индукция интерферона гамма, противоопухолевый эффект (1×20 Гр)
	<i>In vivo</i>	Усиленный контроль роста опухоли и абскопальный эффект (5×6 Гр) Рост активности антигенпрезентирующих и инфильтрирующих опухоль иммунных клеток (5×3 Гр)	Усиленный контроль роста опухоли и абскопальный эффект (5×6 Гр) Максимальное усиление контроля роста опухоли и абскопального эффекта (3×8 Гр) Усиление контроля роста опухоли и индукция противоопухолевого иммунного ответа, подавление регуляторных Т-клеток (7,5 Гр)	Усиленный контроль роста опухоли (1×20 Гр) Доза-зависимое влияние на рост опухоли (7,5–15 Гр) Индукция CD8+-опосредованного иммунитета вкупе с уменьшением опухоли, абскопальный эффект (1×15–25 Гр) Интенсивное повышение активности антигенпрезентирующих и инфильтрирующих опухоль иммунных клеток (1×15 Гр) Повышенные противоопухолевые эффекты (1×5/10/15 Гр) Усиленный апоптоз
Негативные эффекты	<i>In vitro</i>	Радиочувствительность лимфоцитов	—	Нестабильность генов (1×10 Гр) Отсутствие абскопального эффекта (1×20 Гр)
	<i>In vivo</i>	Радиочувствительность лимфоцитов, отсутствие подавления опухолевого роста на модели меланомы (5×3 Гр), выключение CD8+-опосредованного иммунитета, сокращения опухоли и абскопального эффекта	—	Отсутствие противоопухолевого иммунитета (1×20 Гр) Индукция регуляторных Т-клеток (15 Гр) Отсутствие подавления опухолевого роста на модели меланомы (1×15 Гр)

Таблица 2

**Сравнительные характеристики ДЛТ и SBRT (адаптировано из 27)
EBRT and SBRT characteristics**

		Традиционное фракционирование	Гипофракционирование	Радиохирургия
Позитивные эффекты	<i>In vitro</i>	Индукция иммуногенной смерти клеток и высвобождение белков теплового шока (5×2 Гр) Усиленная стимуляция и созревание дендритных клеток (5×2 Гр) Экспрессия провоспалительных генов (5×2 Гр)	Усиленная стимуляция и созревание дендритных клеток (3×5 Гр)	Индукция интерферона гамма, противоопухолевый эффект (1×20 Гр)
	<i>In vivo</i>	Усиленный контроль роста опухоли и абскопальный эффект (5×6 Гр) Рост активности антигенпрезентирующих и инфильтрирующих опухоль иммунных клеток (5×3 Гр)	Усиленный контроль роста опухоли и абскопальный эффект (5×6 Гр) Максимальное усиление контроля роста опухоли и абскопального эффекта (3×8 Гр) Усиление контроля роста опухоли и индукция противоопухолевого иммунного ответа, подавление регуляторных Т-клеток (7,5 Гр)	Усиленный контроль роста опухоли (1×20 Гр) Доза-зависимое влияние на рост опухоли (7,5–15 Гр) Индукция CD8+-опосредованного иммунитета вкупе с уменьшением опухоли, абскопальный эффект (1×15–25 Гр) Интенсивное повышение активности антигенпрезентирующих и инфильтрирующих опухоль иммунных клеток (1×15 Гр) Повышенные противоопухолевые эффекты (1×5/10/15 Гр) Усиленный апоптоз
Негативные эффекты	<i>In vitro</i>	Радиочувствительность лимфоцитов	—	Нестабильность генов (1×10 Гр) Отсутствие абскопального эффекта (1×20 Гр)
	<i>In vivo</i>	Радиочувствительность лимфоцитов, отсутствие подавления опухолевого роста на модели меланомы (5×3 Гр), выключение CD8+-опосредованного иммунитета, сокращения опухоли и абскопального эффекта	—	Отсутствие противоопухолевого иммунитета (1×20 Гр) Индукция регуляторных Т-клеток (15 Гр) Отсутствие подавления опухолевого роста на модели меланомы (1×15 Гр)

Таблица 3

**Исследования по повторному облучению SBRT при ОГШ
Data for SBRT for re-irradiation in head and neck cancer**

Публикация	Количество пациентов	Схема ЛТ (СОД/ фракции/ недели)	Лекарственный компонент	Результаты, %			Токсичность ≥ 3 степени, %
				ОВ	БЗВ	ЛК	
Heron, 2009	25	25–44 Гр/ 5/ 2	—	20	0	—	0
Iwata, 2012	51	20–41,5 Гр /1-5/ 1	—	67	—	62	23
Lartigau, 2013	60	36 Гр/ 6/ 2	cet	48	32	42	32
Vargo, 2015	50	40–44 Гр/8/1,5	cet	40	33	60	6
Ling, 2016	291	16–52,8 Гр (44Гр)/ 1–13 (5)	cet (50 %)	17 (ГТ, Г) – 41 (ОФР)	—	—	11-19

В итоге практика применения стереотаксической лучевой терапии у больных ОГШ отличается вариацией доз и схем облучения, в значительной степени основанной на эмпирическом опыте клиницистов и их предпочтениях. Существующие на сегодняшний день рекомендации носят общий характер с описанием пределов толерантности ранее облученных органов риска к повторной лучевой нагрузке в режиме гипофракционирования [15]. В начале накопления опыта стереотаксической лучевой терапии имели место попытки применения разовых доз 10–18 Гр по аналогии с облучением интракраниальных опухолей, однако токсичность таких режимов потребовала фракционирования доз. На сегодняшний день понятие SBRT подразумевает условное ограничение дробления доз до 5 фракций с подведением суммарных доз 20–44 Гр (табл. 2).

Возможная эскалация доз SBRT ОГШ с 5 фракциями была изучена в 2009 г. учеными из Питтсбурга во главе с Heron и получила дальнейшее развитие в работах Iwata et al в 2012 г. [28]. В итоге в качестве фактора негативного прогноза авторы определили размер опухоли более 25 см³. Следующим этапом в ряде работ 2013–2016гг. дополнительно к SBRT применялся цетуксимаб в стандартном режиме. Такое дополнение обеспечило повышение частоты объективного ответа опухоли, однако нередко сопровождалось выраженной токсичностью (табл. 3).

Показания и противопоказания к стереотаксической лучевой терапии ОГШ

В настоящее время стереотаксическая лучевая терапия применяется преимущественно с целью облучения небольших по объему рецидивных опухолей головы и шеи, либо в рамках паллиативного лечения [29]. Еще SBRT используется в качестве буста после одновременной химиолучевой терапии по поводу первичного рака, например, носоглотки. Также исследуются перспективы применения SBRT в сочетании с одновременной таргетной или химиотерапией. Реже в печати фигурируют перспективы применения методики в рамках самостоятельного лучевого лечения первичных опухолей, а также буста в области высокого риска рецидива (R+, ECE+) при послеоперационном облучении.

Большинство ведущих центров на сегодняшний день используют следующие критерии выбора SBRT для лечения больных опухолями головы и шеи [15, 30, 31]:

- ECOG 0–2 или Индекс Карновского KPS ≥60.
- Без верхнего возрастного ограничения.
- Ограничения по размеру/объему мишени 3–5 см/ 25–50 см³.
- Локализация мишени в носо- или ротоглотке, коже, околоушной железе, основании черепа, при синоназальном поражении или в региональных узлах (в связи с повышенным риском развития осложнений следует с

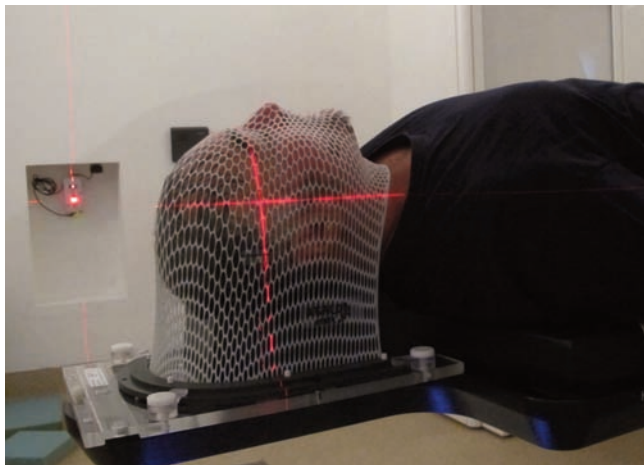


Рис. 3. Положение пациента с фиксацией термосеткой
Fig. 3. Patient position with fixation with a thermoset

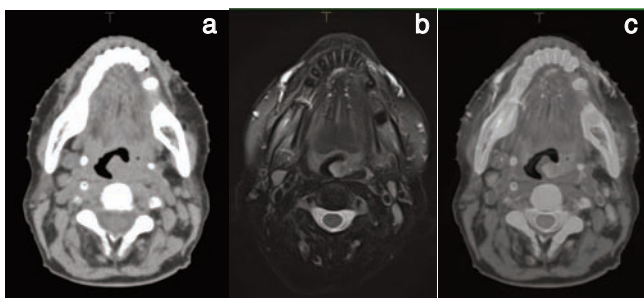


Рис. 4. Совмещение КТ и МРТ изображений (FUSION)
a – КТ-изображение; b – МРТ-изображение;
c – Совмещенные изображения (КТ+МРТ).
Fig. 4. Fusion CT and MRI images
a – CT image; b – MRI image; c – Fusion (CT and MRI)

осторожностью рассматривать возможность лечения гортани или гортаноглотки).

- Первичные и рецидивные опухоли, а также олигометастатическое поражение.
- Относительными противопоказаниями к проведению SBRT считаются [15; 31; 32]:
- Изъязвление кожи над сосудами.
- Охват опухолью сонной артерии более чем на 180°
- Локализация мишени в непосредственном контакте с плечевым сплетением.
- Близость расположения опухоли к зрительным нервам, хиазме, головному мозгу или кавернозному синусу.
- Заболевания соединительной ткани (например, склеродерма).

Общие принципы подготовки и проведения лучевой терапии опухолей головы и шеи

Современные технологии предусматривают подведение высокой дозы ионизирующего излучения к мишени с существенным снижением лучевой нагрузки на нормальные ткани. Это особенно важно при облучении органов головы и шеи в силу тесного расположения опухоли погранично с жизненно-важными структурами. В настоящее время конформность достигается методом модуляции интенсивности пучка (IMRT), который в большинстве случаев настоятельно рекомендуется в качестве стандарта при лечении новообразований орофарингеальной области. Пока нет единого мнения о преимуществе какой либо из методик (step and shoot, sliding window IMRT, g-rapid arc, томотерапия). Отдельное направление – применение протонного пучка с использованием преимуществ пика Брегга в рамках обеспечения гомогенности дозного распределения. Также при лечении орофарингеального рака допустимо применение 3D-конформного облучения.

Подготовка и проведение лучевой терапии больным опухолями головы и шеи включает следующие этапы:

- позиционирование, иммобилизация пациента и разметка (топометрия);
- оконтуривание мишеней и органов риска;
- определение доз ионизирующего излучения и режимов фракционирования;
- прямое (3D-конформная лучевая терапия) или обратное планирование (IMRT);
- оценка, проверка и оптимизация плана лучевой терапии;
- верификация распределения доз и позиционирования пациента;
- проведение облучения.

Топометрия

Высокоточные методики подведения доз ионизирующего излучения требуют соответствующих гарантий качества реализации плана облучения, в том числе четкого воспроизведения положения больного при подготовке и проведении лечения. В настоящее время топометрия проводится на компьютерном томографе. Фиксация больного осуществляется индивидуальным подголовником и термосеткой (рис. 3). Комфортное и точно воспроизводимое положение пациента может также обеспечить применение индивидуальной фиксации вакуумным матрасом и/или фиксирующей рамкой с загубником. Поверхностно расположенная мишень может потребовать применения индивидуального болуса с целью оптимизации распределения доз ионизирующего излучения. С целью улучшения визуализации структур при топометрии применяется внутривенное контрастирование. Сканирование проводится с применением лазерных центраторов. Интервал сканирования – толщина слоя 1–3 мм, интервал срезов не более 3 мм.

Выбор и формирование облучаемого объема – оконтуривание

Формирование облучаемого объема – для оконтуривания мишени используются КТ изображения, полученные при разметке до начала лучевой терапии. Дополнительно используется совмещение (fusion) с МРТ-диагностическими снимками (с/ без контрастирования) и/или ПЭТ КТ с целью уточнения границ мишени (рис. 4). Обязательно учитываются и клинические данные осмотра пациента.

В первую очередь определяют макроскопический объем опухоли (GTV – gross tumour volume). Далее проводят оконтуривание зон потенциального субклинического распространения опухоли, обозначаемых как клинический объем мишени (CTV). Обрисовка мишеней CTV преследует своей целью формирование отступов от массива опухоли с учетом области возможного местного ее распространения по периферии, а также определение зон профилактического облучения регионарных лимфоколлекторов. Они могут обозначаться согласно предписанным дозам (CTV₇₀/CTV₅₀), по условной очередности (CTV₁/CTV₂), а также с сокращениями (CTV-HD – high dose, CTV-ED – elective dose). Принципы выбора объемов представлены ниже (табл. 4)

В GTV входит весь объем определяемой опухоли, по краю изображения без учета зоны отека. Клинический объем опухолевого поражения (CTV HD) включает GTV + (0–10) мм (в зависимости от клинической ситуации). Для рецидивной опухоли отступ составляет 5–10 мм в зависимости от инфильтрации окружающих тканей. При оконтуривании четко отграниченных неподвижных опухолей основания черепа применяется отступ 0–3 мм. При применении SBRT нередко целесообразно обойтись без отступа, чтобы минимизировать побочные эффекты.

Таблица 4

Оконтуривание согласно опухолевому поражению
Suggested target volumes at the tumor localization

Мишень	Описание
GTV	Весь объем определяемой опухоли (КТ, МРТ, ПЭТ)
CTV-HD	GTV + (0–10)мм (в зависимости от точности визуализации GTV, с сокращением отступа относительно органов риска)
PTV-HD	CTV ₁ + (3–5) мм (в зависимости от точности укладки)
CTV ED ₁	Мишень включает CTV ₁ + 5 мм, а также целиком анатомическую область, пораженную опухолью (например, носоглотку). При значительной распространенности объем может быть дополнен смежными структурами с высоким риском субклинической инфильтрации опухолью (например, при раке носоглотки T ₃₋₄ распространенности опухоли объем должен быть дополнен кавернозным синусом) Также должны быть полностью включены группы лимфоузлов, содержащие регионарные метастазы
PTV ED ₁	CTV ₂ + (3–5) мм (в зависимости от точности укладки)
CTV ED ₂	Объем профилактического облучения интактных регионарных лимфоколлекторов
PTV ED ₂	CTV ₃ + (3 5) мм (в зависимости от точности укладки)

Области субклинического поражения (CTV-ED) определяются согласно анатомическим ориентирам, включая регионарные лимфоколлекторы согласно классификации международного консенсуса DAHANCA, EORTC, GORTEC, RTOG, NCIC (Gregoire V., 2014)

После определения объемов CTV при помощи отступов от них формируют планируемые объемы мишеней (PTV – planning target volume), что позволяет компенсировать погрешности в планировании и проведении облучения, составляющие в среднем 1–3 мм [15].

Также проводится очерчивание нормальных функционально значимых структур (головной мозг, спинной мозг, хиазма, зрительные нервы, орбиты, нижняя челюсть, большие слюнные железы и пр.). В результате этого получают объемные модели патологических и нормальных структур относительно ранее установленных меток (рис. 5).

Планирование

Дозиметрическое планирование проводят по PTV (planning target volume). Лучевую нагрузку на критические органы риска минимизируют согласно критериям QUANTEC. Следует отметить недостаточность информации по толерантности органов риска к режимам гипофракционирования доз излучения. Строгие ограничения в первую очередь касаются объемов, получающих не менее 4 Гр за фракцию.

Нормирование дозы – очаговая доза планируется по 100 % изодозе. В процессе расчетов приоритетом устанавливается конформность распределения доз ионизирующего излучения вокруг высокодозных мишеней (GTV/CTV-HD/PTV-HD). Для мишеней подведения высоких доз излучения, особенно простой (сферической) формы, оптимальным считается индекс конформности

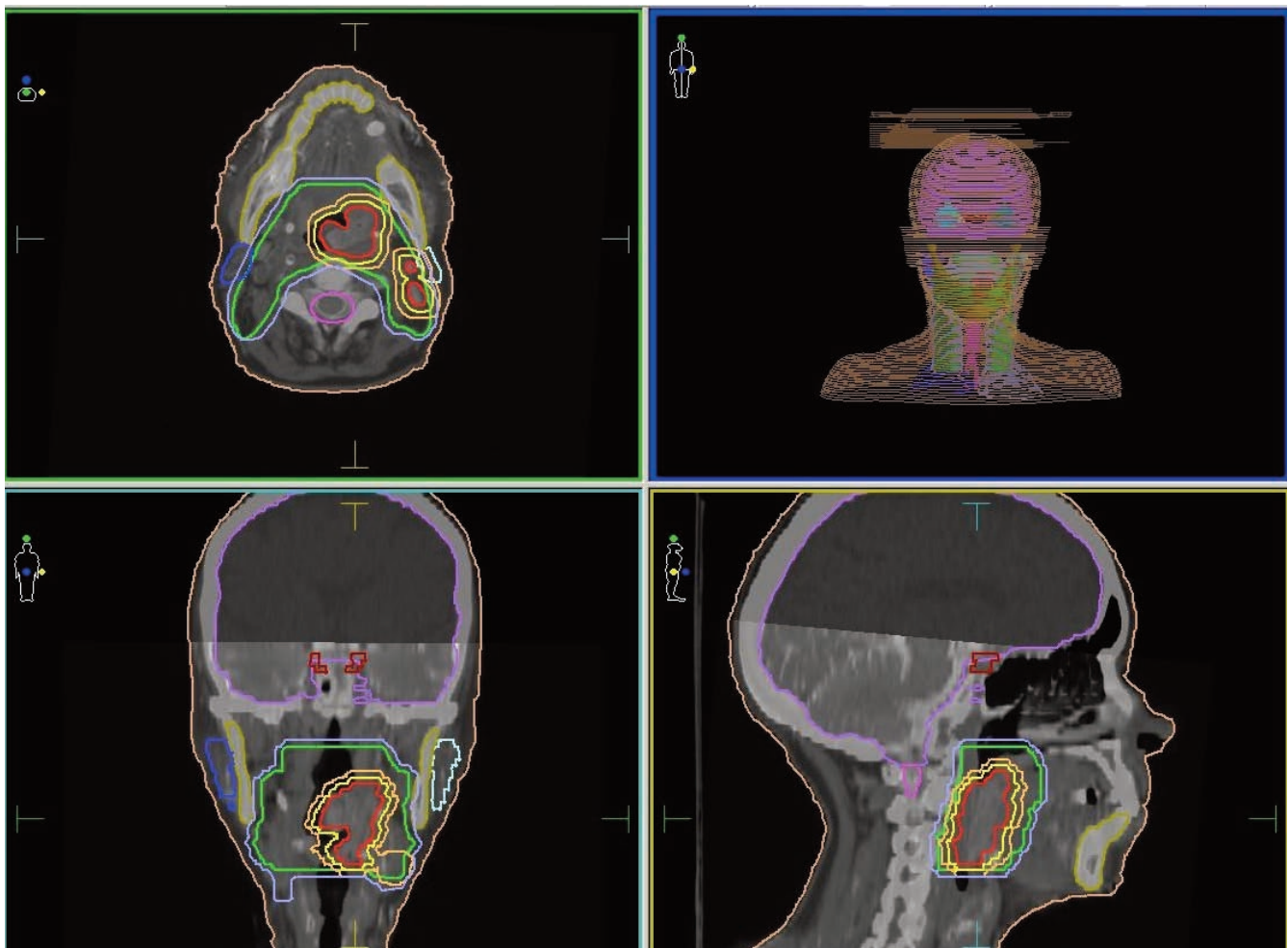


Рис. 5. Оконтуривание мишеней и органов риска
 Красный – GTV, желтый CTV-HD, оранжевый – PTV-HD, зеленый – CTV-ED, светло-фиолетовый – PTV-ED
 Fig. 5. Contouring of targets and organs at risk.
 Red – GTV, Yellow – CTV-HD, Orange – PTV-HD, Green – CTV-ED, Light-purple – PTV-ED

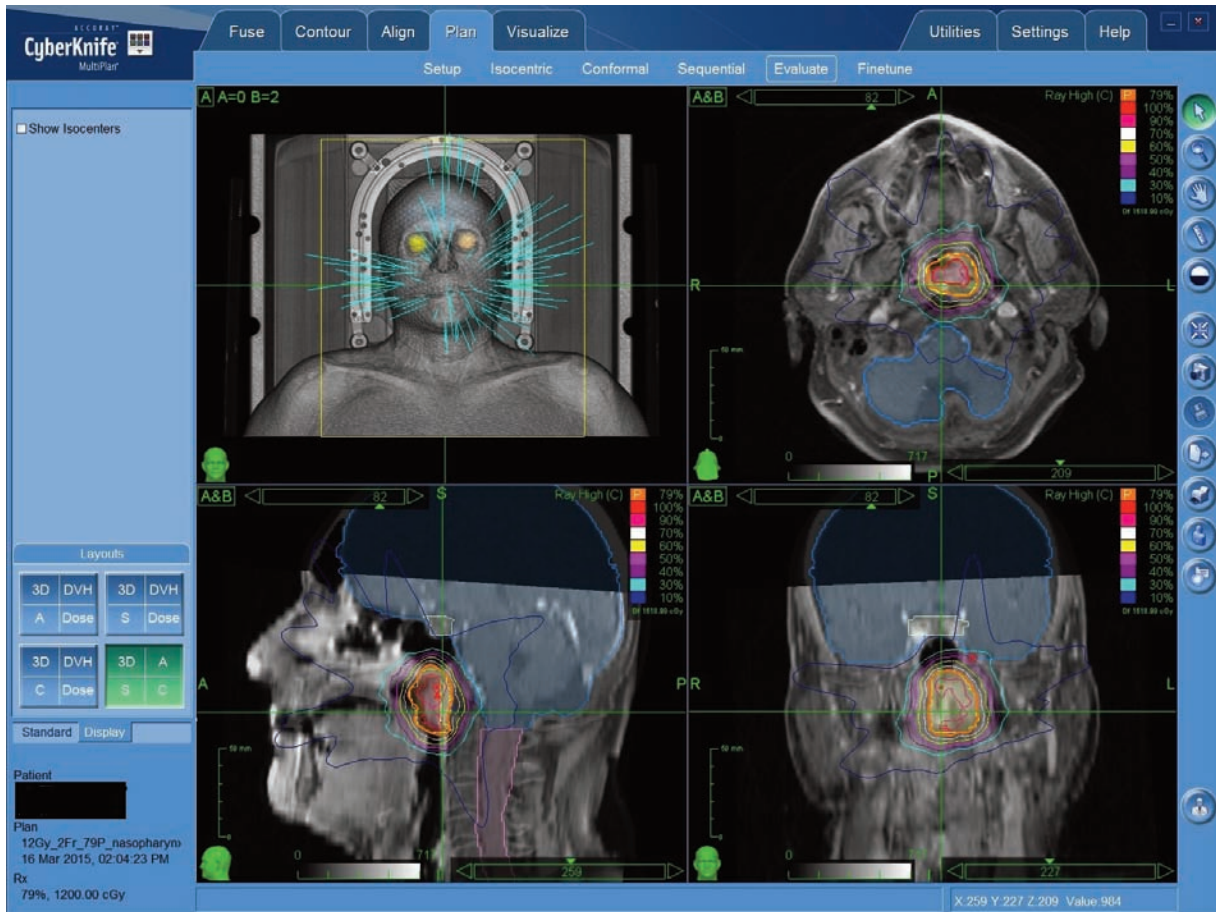


Рис. 6. План лечения с последовательным бустом в РОД6Гр на аппарате Кибернож больного раком носоглотки cT₂N₂M₀ после ДЛТ (МНИОИ им. П.А. Герцена)

Fig. 6. RT plan with a sequential 6Gy boost on the Cyberknife after EBRT for a patient with nasopharyngeal cancer cT₂N₂M₀ (P.A.Herzen Moscow Oncology Research Institute)

(ИК) менее 1,1, тогда как при облучении области низкодозного воздействия (СТV-ED/ PTV-ED) (рис. 6), большего объема и сложной формы, достаточно ИК 1,3–1,5.

При облучении гомогенной мишени 95 % PTV должно получить предписанную дозу ($V_{100} \geq 95\%$), тогда как 99 % PTV должно получить 93 % предписанной дозы ($V_{93} \geq 99\%$). Возможны послабления в предписании доз в случае конфликта плана с ограничением лучевой нагрузки на органы риска. При облучении негетерогенной мишени (например, содержащей воздух) 95 % PTV должно получить не менее 80 % предписанной дозы ($V_{80} \geq 95\%$) (рис. 6). Также следует учитывать близость мишени к поверхности кожи, что негативно сказывается на распределении доз. При облучении возможно формирование отступов от поверхности кожи 4–6 мм. Допустимы «горячие точки» до 115 % в случае, если они находятся в границах PTV ($V_{115}\% < 1\%$).

В рамках проведения SBRT чаще всего применяется график облучения через день, поскольку ежедневное облучение несет дополнительные риски и требует особого контроля. Фракционирование чаще всего подразумевает выбор из нескольких режимов:

- 45 Гр на область GTV (одновременный интегрированный буст) при подведении 40Гр to PTV HD за 5 фракций ($GTV V_{45} Gy > 99\%$, $V_{47,25} < 35\%$, $PTV V_{40} > 95\%$)
- 40 Гр на область PTV HD за 5 фракций ($PTV V_{40Gy} > 95\%$)
- 45 Гр на область PTV HD за 5 фракций ($PTV V_{45Gy} > 95\%$)

В случае повторного облучения следует использовать комбинированное планирование с соответствующим расчетом биологически эквивалентных доз для суммирования лучевых нагрузок на органы риска. Предписание доз значительно варьируется как для самостоятельной SBRT

при повторном облучении, так и в качестве буста после ДЛТ. Для повторного облучения чаще применяются СОД 30–50Гр за 5 фракций.

Ограничения лучевой нагрузки при применении гипофракционирования, в том числе SBRT, отличаются от таковых при традиционном фракционировании в силу иных эквивалентных биологических доз при значительно меньших планируемых номинальных суммарных дозах (40–45 Гр) (табл. 5).

Таблица 5

Лимиты лучевой нагрузки на критические органы при SBRT [15]
Recommended SBRT dose-volume constraints for organs at risk [15]

Орган	Ограничения доза/объем (для 5 фракций)	
	Первичная опухоль	Повторное облучение
Спинномозговой канал	$D_{max} 20-30\text{Гр}$ $V_{22,5} < 0,25\text{ см}^3$	$D_{max} 10-20\text{ Гр}$
Спинномозговой канал + 5 мм	$D_{max} < 25,3\text{ Гр}$	—
Ствол мозга	$5 < 0,25\text{ см}^3$ $V_{15,5} < 1,2\text{ см}^3$	$D_{max} 9-15\text{ Гр}$
Головной мозг	$D_{max} \leq 30\text{ Гр}$	$D_{max} 10-25\text{ Гр}$
Плечевое сплетение	$D_{max} 30-40\text{Гр}$	$D_{max} 20-32\text{ Гр}$ $V_{30} < 3\text{ см}^3$
Хиазма	$D_{max} \leq 25\text{ Гр}$	$D_{max} 10\text{ Гр}$
Сетчатка глаза	$D_{max} 27\text{ Гр}$	$D_{max} 10\text{ Гр}$
Зрительный нерв	$D_{max} \leq 25\text{ Гр}$	$D_{max} 10-12\text{ Гр}$
Улитка	$D_{max} \leq 27,5\text{ Гр}$	$D_{max} \leq 20-27,5\text{ Гр}$
Кожа	$D_{max} \leq 39,5\text{ Гр}$ $V_{36,5} \text{ Гр} < 10\text{ см}^3$	—
Нижняя челюсть	$D_{max} < 40\text{ Гр}$	—
Гортань	$D_{max} 20\text{ Гр}$	—
Сонная артерия	$D_{max} 25-47\text{ Гр}$	$D_{max} 15-34\text{ Гр}$ <50 % от СОД на PTV-HD

Таблица 6

Исследования по SBRT у больных первичными ОГШ
Summary of data for primary stereotactic body radiation therapy in the head and neck

Публикация	Количество больных	Дозы/фракции	ОВ (летняя), %	ЛК (летний), %	Побочные эффекты, не менее 3-й степени
Siddiqui 2009	10	18–48 Гр/ 1–8	70	83	Катаракта (1), боль (1)
Kodani 2011	13	19,5–42 Гр/ 3–8	85	38 (ПР)	Нет
Kawaguchi 2012	14	35–42 Гр/ 3–5	79	71	Остео-радионекроз (1)
Vargo 2014	10	20–44 Гр/ 1–5	64	69	Дисфагия (1), мукозит (1)
Khan 2015	17	35–48 Гр/ 5–6	60	87	Нет
Kang 2019	32	59,5 Гр/ 11–17	97	97	Некроз хрящей (1), язва голосовой складки (1)
Sher 2019	29	42,5–50 Гр/ 5–15	100	83	Отек гортани (1), некроз гортани (1)
Al-Assaf 2020	48	41,6 Гр/5	23,7	85,8	Язва кожных покровов (1), остеорадионекроз (1)

Оценка, проверка и оптимизация плана лучевой терапии. Верификация распределения доз и позиционирования пациента

Для высокопрецизионных способов лучевой терапии, к которым относится SBRT, всегда проводится дозиметрическая проверка плана облучения с фантомной верификацией распределения доз (IMRT QA) [15]. Планы оцениваются по критерию гамма-индекса в 3 %/3 мм и порогом 10 %. Также рекомендуется визуальная оценка распределения доз на КТ-сканах в системе планирования для исключения неучтенной лучевой нагрузки вне оконтуренных объемов.

Необходимый контроль точности укладки обеспечивается при помощи пакета программ отслеживания расположения мишени, либо суррогатных маркеров позиционирования (CBCT, DRR, кВ излучение kV XR) (программы совмещения полученных при укладке снимков и сканов при КТ-разметке с коррекцией положения пациента), либо на симуляторе. Современная аппаратура для проведения радиохирургии также позволяет следить за возможным смещением мишени при движении органов в режиме реального времени (4DCT).

Самостоятельная стереотаксическая лучевая терапия в лечении больных первичными опухолями головы и шеи

Стандартом лечения больных с первичными ОГШ остается лучевая и химиолучевая терапия в режиме традиционного фракционирования по 5-дневному графику в течение 6–7 недель, который, однако, подходит не всем пациентам [33]. При ведении больных ОГШ необходимо учитывать коморбидность, поскольку ряд сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, кардиальная, почечная и другие патологии, достоверно сказываются на качестве жизни, переносимости противоопухолевого лечения, риске развития осложнений и перспективах последующей реабилитации [16]. Все это имеет особое значение при проведении длительных курсов лучевого лечения, сопровождающихся тяжелыми побочными эффектами, пациентам с выраженной сопутствующей патологией, особенно больным старшей возрастной группы. В то же время, у этой категории пациентов чаще других речь идет о паллиативном характере лечения за счет их неоперабельности, менее интенсивных режимов облучения, непереносимости агрессивных схем лекарственной терапии. [34]. С другой стороны, в ряде исследований была показана достаточно высокая эффективность лучевой терапии в режиме гиподифракционирования в рамках паллиативного, а также радикального лечения. [35–38]. Режимы фракционирования варьируются в широком диапазоне и включают, в том числе четырехфракционный режим QUAD SHOT (СОД 14 Гр за 4 фракции по 3,5 Гр × 2 в день/2 дня), повторяющийся трехкратно раз в месяц [37]; режим 16 фракций по 2,5 Гр до СОД 40 Гр [36], схема IHF2SQ с облучением 2 раза в день в РОД 3 Гр на первый и третий дни первой, третьей, пятой и седьмой недель [35] и методику облучения

до СОД 18–48 Гр за 1–6 фракций [38]. По ряду критериев SBRT можно считать предпочтительным методом для пациентов старшей возрастной группы: короткие сроки лечения, меньшее количество сеансов облучения, менее выраженные лучевые реакции и достаточно быстро реализующийся эффект локального контроля опухоли в рамках паллиативного лечения.

За последние годы накоплен определенный опыт по применению SBRT у больных первичными ОГШ (табл. 6). [39–43]. Однако все исследования носили ретроспективный характер и отличались небольшим числом наблюдений. Кроме того, в силу небольших сроков наблюдения за пациентами (до 1 года), необходимо с осторожностью судить о рисках развития поздних побочных эффектов и качестве жизни больных. Суммируя данные исследований, можно говорить о 70–85 % локального контроля (ЛК), 40–80 % полных резорбций опухоли и 60–85 % показателях общей выживаемости (ОВ), а дальнейшее прогрессирование заболевания носило преимущественно локальный характер. Подведенные суммарные дозы облучения варьировались в диапазоне 35–48 Гр за 3-8 фракций [39–43]. Важное исследование, включившее 17 больных ОГШ с противопоказаниями к другим методам лечения, было опубликовано Khan et al [43]. По итогам авторам удалось достигнуть 87 % локального контроля за первый год, а также стихания болевого синдрома, улучшения акта глотания, нормализации вкуса и дыхания. В работе Vargo et al у 3 из 10 пациентов SBRT была дополнена одновременным введением цетуксимаба [42]. Одногодичные показатели локального контроля и общей выживаемости составили 100 % и 64 % соответственно, а выраженность побочных эффектов не превышала 3 степени [40, 43]. Тем не менее, в исследованиях было зарегистрировано несколько случаев усиления болевого синдрома, дисфагии и остеорадионекроза [39–42].

Интересно проанализировать результаты исследования I фазы корейских ученых во главе с Kang, предусматривавшего стереотаксическое лучевое лечение больных локальным раком гортани. 32 пациента получили терапию в СОД 59,5 Гр за 17 фракций, либо 55 Гр за 11 сеансов с одновременным интегрированным бустом. На основании зарегистрированных побочных эффектов, в том числе у двух не менее 3 степени во второй группе (1 некроз хрящей и 1 хроническая язва голосовой складки), были сделаны выводы о прекращении исследования в силу неприемлемой токсичности метода. В то же время, в первой группе не наблюдалось тяжелых побочных эффектов [44].

Схожее исследование I фазы было опубликовано в том же году Sher et al. Целью работы было изучение возможной эскалации доз вплоть до 5 фракций за весь курс ЛТ в режиме SBRT. Соответственно набор проводился в три группы: 50 Гр за 15 фракций (4 пациента), 45 Гр за 10 фракций (13) и 42,5 Гр за 5 фракций (12). Всего было зарегистрировано 5 локальных рецидивов: 2 в первой группе и 3 во второй соответственно. В группе SBRT возврата болезни не отмечено. Из тяжелых побочных эф-

фектов можно отметить 1 отек гортани 4 ст. RTOG в первой группе и 1 некроз гортани с дисфагией во второй группе. Оба пациента в анамнезе курили. Что важно, в период наблюдения не менее 1 года у больных была также сохранена голосовая функция [45].

Специалистами из Саудовской Аравии совместно с канадскими учеными в 2020 г. была опубликована работа по проведению SBRT у 114 больных с ОГШ, ранее не получивших лучевое лечение. В том числе методика была применена 48 пациентам с первичным опухолевым поражением, с подведением СОД 40–45Гр за 5 фракций. Особенностью являлось исходное наличие подтвержденного отдаленного метастазирования у 19 % больных. В итоге, был достигнут 1-годовалый локальный контроль 85,8 %, а 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 23,7 %. У двух пациентов развились побочные эффекты 4 степени (1 язва кожных покровов и 1 остеорадионекроз).

Разнородность и небольшой размер групп проанализированных в работах не позволяют сделать далеко идущие выводы. Требуются дальнейшие исследования по оценке эффективности и переносимости SBRT у больных с первичными опухолями головы и шеи.

Стереотаксическая лучевая терапия в качестве буста при лечении больных первичными опухолями головы и шеи

Общеизвестно, что эскалация лучевой нагрузки на опухоль, а значит и противоопухолевый эффект облучения, ограничены толерантностью окружающих органов риска. В последнее время активное развитие получило направление повышения локального контроля за счет применения буста как завершающего этапа лучевой терапии после проведения лечения в режиме традиционного фракционирования. Накопленный опыт применения дополнительного локального облучения при лечении больных первичными ОГШ представлен в табл. 7 [31, 46–49]. Так, продолжается исследование I–II фаз по эскалации доз излучения с применением стереотаксиса у больных местнораспространенным ВПЧ-негативным раком ротоглотки с регионарными метастазами. [50]. Два больших ретроспективных исследования были посвящены лечению больных раком носоглотки [46, 47] и одно – пациентам с опухолями ротоглотки [48]. В нескольких работах был проанализирован опыт лечения различных локализаций [31, 49]. Работы Nara et al и Chen et al. были посвящены применению SBRT бустов при местнораспространенном раке носоглотки [46, 47]. Вначале всем больным проводилась 3D конформная, либо IMRT лучевая терапия в режиме традиционного фракционирования до СОД 64,8–70 Гр. Далее в исследовании Nara et al [47] 82 пациентам в Стэнфордском Университете подвдился SBRT буст 7–15Гр, а весь курс лучевой терапии у

большинства сопровождался одновременным введением цисплатина. В работе Chen et al в 64 случаях также чаще всего в формате одновременной ХЛТ с цисплатином применялся SBRT буст 12–15 Гр на киберноже, [46]. В обоих случаях были достигнуты высокие показатели локального контроля – более 92–98 %, а общая выживаемость – 75 %–85 %. Из побочных эффектов в публикации Nara et al были описаны 10 некрозов лобной доли, в том числе 2 с судорогами, 3 ретинопатии, 1 аневризма сонной артерии, а также у 4 развивалось онемение лица. Тайваньские специалисты во главе с Н.Chen представили три случая массивного кровотечения из носа со смертельным исходом.

Интересны результаты исследователей из Гонконга, применявших у 45 больных отсроченно через несколько недель после ДЛТ в с РОД 66 Гр дополнительное облучение в виде внутриволостной брахитерапии (СОД 20 Гр), либо SBRT (15–20 Гр) на остаточную опухоль. 3-летние показатели локального контроля составили 71 % и 82 % соответственно, значительно превышая показатели в группе сравнения без буста (43 %) [51].

По данным китайского исследования из Гуанчжоу, включившего 90 больных с остаточной, или рецидивной опухолью, на остаточную опухоль подвдился буст 18 Гр за 3 фракции. Показатели 3-летнего локального контроля и безрецидивной выживаемости составили 89,4 % и 75,1 % соответственно. В целом у 19 % были отмечены поздние осложнения, включая некроз ствола и лобной доли головного мозга, некроз слизистых и гибель от кровотечения [52].

По данным Lee et al [49] частота поздних осложнений 3 степени была достаточно велика и составила 34 % (9 из 26) при подведении суммарных доз 64,8–70 Гр в традиционном режиме с последующим дополнительным облучением области опухолевого поражения носоглотки в средней дозе 6,5 Гр (кумулятивная доза BED₁₀ 92–118,5 Гр), полости носа, орбиты, придаточных пазух или языка в средней дозе 5 Гр (BED 87,6–118,5 Гр). Основными факторами риска развития постлучевых осложнений был объем облучаемой мишени не менее 47,7 см³ (20,9–66,8 см³) и размер дозы буста SBRT. Таким образом, остается открытым вопрос целесообразности применения в рутинной практике буста с учетом, с одной стороны, высоких показателей локального контроля, а с другой – значительного риска развития поздних постлучевых осложнений [31, 46–49].

Требуется дальнейший анализ показаний к SBRT в качестве буста со строгим отбором больных с первичными ОГШ. Для снижения риска развития побочных эффектов перспективно применение IGRT с ограничением зоны буста областью высокой метаболической активности по данным ПЭТ/КТ.

Таблица 7

**Опыт применения SBRT буста в рамках лечения первичных ОГШ
Summary of data for SBRT as boost in head and neck cancer**

Публикация	Количество больных	Дозы традиционного фракционирования	Дозы буста/ фракции	ОВ, %	ЛК, %	Побочные эффекты
Tate 1999	23	64,8–70 Гр	7–15Гр/ 1	100 (3 года)	75 (3 года)	нет
Yau 2004	52	66 Гр	7,5 Гр/ 2	82 (3 года)	82 (3 года)	Некроз мягких тканей (3)
Chen 2006	64	64,8–68,4Гр	12–15Гр/ 3	85 (3 года)	93 (3 года)	Кровотечение из носа (3)
Nara 2008	82	64,8–70Гр	7–15 Гр/1	69 (5 лет)	98 (5 лет)	Ретинопатия (3), аневризма сонной артерии (1), некроз височной доли (10), слабость черепно-мозговых нервов (4)
Al-Mamgani 2012	51	46 Гр	16,5 Гр/ 3	82 (2 года)	86 (2 года)	Дисфагия (2), ксеростомия (2)
Lee 2012	26	39,6–70,2 Гр	10–25 Гр/ 2–5	46 (2 года)	86 (2 года)	Некроз височной доли/ моста (4), некроз мягких тканей/ основания черепа (3), кровотечение (1), ретинопатия (2), поражение зрительного анализатора (3)
Yamakazi 2014	25	35–72 Гр	12–35Гр/1–5	89 (2 года)	89 (2 года)	Нет

Таблица 8

Исследования по SBRT в рамках повторной ЛТ ОГШ
Summary of data for SBRT for re-irradiation in head and neck cancer

Публикация	Количество больных	Время до повторной ЛТ, мес	Объем мишени, см ³ /доза/ фракции	ОВ, %	ЛК	Побочные эффекты, не менее 3 степени
Voynov 2006	22	—	19,1/ 10–36 Гр/ 1–8	22 (2 года)	26 (2 года)	нет
Roh 2009	36	24	22,6/ 18–40 Гр/ 3–5	31 (2 года)	52 (2 года)	Некроз мягких тканей (2) и кости (1), тризм (2)
Heron 2009	25	13	44,8/ 25–44 Гр/ 5	8 (1 год)	8 (1 год)	нет
Siddiqui 2009	21	19	15,5/ 18–48 Гр/ 1–8	14 (2 года)	40 (2 года)	Дисфагия (1), свищ (3), некроз нижней челюсти (1) и мягких тканей (1)
Unger 2010	65	26	75/ 21–35 Гр/ 2–5	41 (2 года)	30 (2 года)	Артериальное кровотечение (2), дисфагия (2), некроз мягких тканей (1), свищ (1), смерть (1)
Rwigema 2011	96	19,4	19,4/ 15–50 Гр/ 2–5	28 (2 года)	31 (2 года)	дисфагия (2), фиброз (1)
Kodani 2011	21	—	11,6/ 19,5–42 Гр/ 3–8	58 (2 года)	32 (2 года)	Кровотечение (2), мукозит (2), дисфагия (2), некроз кожи (1), смерть (2)
Cengiz 2011	46	38	45/ 30 Гр/ 5	47 (1 год)	84 (1 год)	Некроз мягких тканей (1) и нижней челюсти (1), дисфагия (3), синдром разрыва сонной артерии (8), смерть (7)
Ozygit 2011	24	38	63,4/ 30 Гр/ 5	64 (2 года)	82 (2 года)	Нейропатия ЧМН (1), синдром разрыва сонной артерии (4), некроз ГМ (1)
Vargo 2012		53	19,6/ 40 Гр/ 5	59 (1 год)	59 (1 год)	Остеорадионекроз (1)
Comet 2012	40	31,6	64,1/ 36 Гр/ 6	58 (1 год)		Дисфагия (2), фиброз (2)
Lartigau 2013	60	38	29 мм опухоль/36 Гр/ 6	47 (1 год)	92 (3 мес)	Фиброз (1), ксеростомия (1), свищ (1), смерть (1)
Vargo 2015	50	18	36,5/ 40–44 Гр/ 5	40 (1 год)	60 (1 год)	Дисфагия (1), свищ (1)
Vargo 2018	197	14,4	30/ 40 Гр/ 5	16,3 (2 года)	45,5 (2 года)	Синдром разрыва сонной артерии (2)

Стереотаксическая лучевая терапия при повторном облучении по поводу опухолей головы и шеи

Локальные рецидивы опухолей головы и шеи, по-прежнему, представляя собой серьезную проблему современной онкологии, достигая частоты проявления в 20–35 % [53]. После предшествующего облучения пациенты имеют ограниченные перспективы специального противоопухолевого лечения, а их клиническая ситуация нередко характеризуется плохим прогнозом. В случае резектабельности опухоли основным методом лечения этих больных является спасительная хирургия, обеспечивающая показатели 5-летней выживаемости на уровне 39 % [54]. Однако нередко пациенты не могут быть прооперированы в силу нерезектабельности опухоли, либо неоперабельности из-за тяжелой сопутствующей патологии. В этом случае встает вопрос о перспективах повторного облучения, в том числе в комбинации с лекарственной терапией [55]. Так, два рандомизированных исследования, посвященных одновременной повторной химиолучевой терапии по поводу рецидива ОГШ, были закрыты из-за неудовлетворительных предварительных результатов [56, 57]. В двух других исследованиях 2 фазы, включивших 79 (RTOG 96-10) и 99 больных (RTOG 99-11) соответственно, были получены достаточно скромные результаты общей 2-летней выживаемости, составившие 15 % и 25,9 % при токсичности не менее 3 степени в 19 % и 17 % соответственно [58]. Это привело к проведению большого ретроспективного исследования с однократным, либо двукратным облучением в течение дня, в котором была показана положительная корреляция локорегионарного контроля с эскалацией дневных доз излучения [57]. В итоге, получило развитие дальнейшее внедрение режимов гиперфракционирования, которое, впрочем, оказалось достаточно нагружено как для клиници, так и для самих больных [58]. Тогда интерес исследователей обратился в сторону повышения прецизионности в рамках SBRT, обеспечивающей защиту здоровых тканей за счет большого перепада доз излучения на границе мишени в сочетании с минимизацией количества сеансов облучения. В последнее десяти-

летие был накоплен значительный опыт применения методики, требующий серьезного критического анализа в силу большого разброса результатов (табл. 8) [34, 53, 55].

В ретроспективном исследовании 2006 г. ученые из Питтсбурга успешно применили методику SBRT в СОД 30 Гр за 4 фракции в рамках повторного облучения 22 пациентов с ОГШ [59]. За этим последовал ряд ретроспективных научно-практических работ [39], а также несколько проспективных испытаний I–II фазы, посвященных подбору доз и режима фракционирования SBRT [60]. Тем не менее, все исследования отличало небольшое количество участников и большая гетерогенность групп по клинической ситуации и методикам лечения. Закономерно значительно варьировались и достигнутые показатели 1–2 летнего локального контроля (30–80 %). Предикторами лучших показателей общей выживаемости можно назвать локализацию рецидива в области носоглотки, отсроченный характер повторного облучения (более 12 мес.), размер опухоли менее 25 см³ и подведенная СОД ≥35 Гр. [31, 56–58, 61].

Особого внимания заслуживает большое исследование Vargo et al [30], посвященное сравнению эффективности и переносимости IMRT и SBRT в рамках повторного лучевого лечения больных ОГШ. Проанализированы результаты лечения 217 пациентов, получивших 60 Гр за 33 фракции (IMRT), и 197 человек с СОД 40 Гр за 5 сеансов (SBRT). В итоге было достоверно показано преимущество в 2-летней общей выживаемости группы больных с лечением в режиме традиционного фракционирования (35,4 % против 16,3 % соответственно). Однако следует отметить некорректность сравнения групп в силу значительного преобладания в когорте SBRT больных старшего возраста, а также пациентов с рецидивами и меньшим интервалом времени от предшествующего лечения. Также пациенты с IMRT чаще получали одновременное лекарственное противоопухолевое лечение. После учета коррекций на эти параметры достоверных различий в общей выживаемости и локорегионарном контроле получено не было. При малых размерах опухоли пороговая СОД, при которой эффективность сравниваемых методик станови-

лась равной, составила не менее 35 Гр. Для мишеней больших размеров преимущество в общей выживаемости было за методикой IMRT, что согласуется с опубликованными ранее сведениями о размерах опухоли как информативного предиктора эффективности повторной лучевой терапии. Так, Rwigema et al на основании различий в 2-летней общей выживаемости (67 % против 19 %) сделали вывод о негативном прогностическом значении объема GTV более 25 см³ [62]. Кроме того, показатели 2-летнего локорегионарного контроля были достоверно выше при подведении 40–50 Гр (58 %), чем при лучевой нагрузке 15–36 Гр (32 %).

Как уже говорилось выше, следующим этапом эскалации эффективности повторного облучения явилось одновременное добавление цетуксимаба [12]. Во французском исследовании II фазы под руководством Lartigau et al. [57] у больных с рецидивом ОГШ, получивших СОД 36 Гр за 6 фракций в сочетании с цетуксимабом, были достигнуты показатели однолетней общей выживаемости на уровне 47,5 %, а частота полных ответов составила

49 %. В схожей работе Vargo et al, отличавшейся более высокими СОД (40–45 Гр за 5 фракций), также в сочетании с цетуксимабом, уровень общей и безрецидивной однолетней выживаемости составил 40 % и 60 % соответственно [63]. Таким образом, искомая комбинация может рассматриваться как перспективное направление в современной онкологии.

На сегодняшний день требуются большие проспективные рандомизированные исследования по сравнению SBRT с альтернативными вариантами лечения больных с рецидивами ОГШ, при том что промежуточные результаты исследований свидетельствуют о равной эффективности с другими методами спасительной терапии [12, 61, 64–66]. Предварительно можно говорить об SBRT как о конкурентном методе в случае небольшого размера опухоли и подведении СОД не менее 35 Гр за 5 фракций. Отдельным перспективным, но малоизученным направлением, является лечение больных с рецидивами ОГШ на протонном пучке [67–69].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Bray F. International Agency for Research on Cancer, American Cancer Society, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide. *CA CANCER J. CLIN.* 2018;68:394-424.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019;5;12:1749–1768. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2996.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Sostoyaniye Onkologicheskoy Pomoshchi Naseleniyu Rossii v 2018 Godu = The State of Cancer Care for the Population of Russia in 2018. Moscow, MNIОI im. N. I. Gertsena Publ., 2019. 236 p. (In Russ.). [Каприн А.Д., Старинский В.В., Г. В. Петрова. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. Н. И. Герцена, 2019. 236 с.]
- Shah J.P., Patel S.G., Singh B., Wong R. Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology, Fifth Edition. Elsevier, 2020. 859 p.
- Lee W.T., Esclamado R.M. Salvage Surgery after Chemoradiation Therapy. In: Adelstein DJ, Editor. Squamous Cell Head and Neck Cancer: Recent Clinical Progress and Prospects for the Future. Totowa, NJ, Humana Press, 2005. P. 69–78.
- Ed. Maghami E., Allen S. Multidisciplinary Care of the Head and Neck Cancer Patient. Springer, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-65421-8.
- Ed. Hoskin P. Radiotherapy in Practice: External Beam Therapy. Oxford University Press, 2019. 545 p.
- Hansen E.K., Roach M. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. Springer International Publishing AG, 2018. 937 p. DOI: 10.1007/978-3-319-62642-0.
- Pignon J.P., Maitre A.L., Maillard E., Bourhis J. On Behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an Update on 93 Randomised Trials and 17,346 Patients. *Radiother. Oncol.* 2009;92;1:4-14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
- Huncharek M., et al. Combined Chemoradiation Versus Radiation Therapy Alone in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Results of a Meta-Analysis of 1,528 Patients from Six Randomized Trials. *Am. J. Clin. Oncol.* 2002;25;3:219–223.
- Rades D., Seidl D., Janssen S., et al. Comparison of Weekly Administration of Cisplatin Versus three Courses of Cisplatin 100 mg/m² for Definitive Radiochemotherapy of Locally Advanced Head-and-Neck Cancers. *BMC Cancer.* 2016;16:437.
- Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. Radiotherapy Plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:567.
- Overgaard J., Mohanti B.K., Begum N., et al. Five Versus Six Fractions of Radiotherapy Per Week for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck (IAEA-ACC study): a Randomised, Multicentre Trial. *Lancet Oncol* 2010;11:553–560.
- Ed. Edward C. Halperin, Carlos A. Perez, Luther W. Brady. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- Karam I., Yao M., Heron D.E., Poon I., Koefman S.A., Yom S.S., et al. Survey of Current Practices from the International Stereotactic Body Radiotherapy Consortium (ISBRTC) for Head and Neck Cancers. *Future Oncol.* 2017;13;7:603–613.
- Baliga S., Kabarriti R., Ohri N., Haynes-Lewis H., Yarpalvali R., Kalnicki S., et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent Head and Neck Cancer: a Critical Review. *Head Neck.* 2017;39;3:595–601.
- Karam I., Poon I., Lee J., Liu S., Higgins K., Enepekides D., et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Head and Neck Cancer: an Addition to the Armamentarium Against Head and Neck Cancer. *Future Oncol.* 2015;11;21:2937–2947.
- Guerrero M., Li X.A. Extending the Linear-Quadratic Model for Large Fraction Doses Pertinent to Stereotactic Radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2004;49;20:4825–4835.
- Hanin L.G., Zaider M. Cell-Survival Probability at Large Doses: an Alternative to the Linear-Quadratic Model. *Phys. Med. Biol.* 2010;55;16:4687–4702.
- Brown J.M., Carlson D.J., Brenner D.J. The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs Involved? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;88;2:254–262.
- Brown J.M., Carlson D.J., Brenner D.J. Dose Escalation, not “New Biology,” Can Account for the Efficacy of Stereotactic Body Radiation Therapy with Non-Small Cell Lung Cancer. In Reply to Rao, et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;89;3:693–694. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.014.
- Kirkpatrick J.P., Brenner D.J., Orton C.G. Point/Counterpoint. The Linear-Quadratic Model is Inappropriate to Model High Dose Per Fraction Effects in Radiosurgery. *Med. Phys.* 2009;36;8:3381–3384.
- Wang J.Z., Huang Z., Lo S.S., Yuh W.T., Mayr N.A. A Generalized Linear-Quadratic Model for Radiosurgery, Stereotactic Body Radiation Therapy, and High-Dose Rate Brachytherapy. *Sci. Transl. Med.* 2010;2:39ra48. doi: 10.1126/scitranslmed.3000864.
- Hoffmann A.L., Nahum A.E. Fractionation in Normal Tissues: the (α/β)eff Concept Can Account for Dose Heterogeneity and Volume Effects. *Physics in Medicine and Biology.* 2013;58;19:6897-6914.
- Song C.W., Terezakis S., et al. Indirect Cell Death and the LQ Model in SBRT and SRS. *Jour. of Radiosurgery and SBRT.* 2020;7:1-4.
- McMahon S.J. The Linear Quadratic Model: Usage, Interpretation and Challenges. *Phys. Med. Biol.* 2019;64;1:01TR01. doi.org/10.1088/1361-6560/aaf26a.
- Deloch L., Derer A., Hartmann J., Frey B., Fietkau R., Gaipl U.S. Modern Radiotherapy Concepts and the Impact of Radiation on Immune Activation. *Front. Oncol.* 2016;6:141. doi: 10.3389/fonc.2016.00141.
- Ed. Orit Kaidar-Person, Ronald Chen. Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy. A Practical Guide. Springer, Cham, 2018. 406 p. doi.org/10.1007/978-3-319-92802-9.
- Ed. Heron D.E., Huq M., Saiful M.S., Herman J.M. Stereotactic Radiotherapy and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). Springer, Cham, 2019. 435 p.
- Ed. Mark Trombetta, Jean-Philippe Pignol, Paolo Montemaggi, Luther W. Brady. Alternate Fractionation in Radiotherapy Paradigm Change. Springer, Cham, 2018. 413 p. doi.org/10.1007/978-3-319-51198-6.
- Ed. Sethi R.A., et al. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiotherapy and Stereotactic Body Radiotherapy. Springer, Cham, 2016. 245 p. DOI: 10.1007/978-3-319-21897-7.
- Vargo J.A., Ward M.C., Caudell J.J., Riaz N., Dunlap N.E., Isrow D., et al. A Multi-Institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer.

- Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2018;100;3:595–605.
31. Yamazaki H., Ogita M., Hime K., Nakamura S., Yoshida K., Kotsuma T., et al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy Using CyberKnife as a Boost Treatment for Head and Neck Cancer, a Multi-Institutional Survey: Impact of Planning Target Volume. *Anticancer Res.* 2014;34;10:5755–9.
 32. Yamazaki H., Ogita M., Hime K., Nakamura S., Kotsuma T., Yoshida K., et al. Carotid Blowout Syndrome in Pharyngeal Cancer Patients Treated by Hypofractionated Stereotactic Re-Irradiation Using CyberKnife: a Multi-Institutional Matched-Cohort Analysis. *Radiother Oncol.* 2015;115;1:67–71.
 33. Syrigos K.N., Karachalios D., Karapanagiotou E.M., Nutting C.M., Manolopoulos L., Harrington K.J. Head and Neck Cancer in the Elderly: an Overview on the Treatment Modalities. *Cancer Treat Rev.* 2009;35;3:237–245.
 34. Huang S.H., O'Sullivan B., Waldron J., Lockwood G., Bayley A., Kim J., et al. Patterns of Care in Elderly Head-and-Neck Cancer Radiation Oncology Patients: a Single-Center Cohort Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;79;1:46–51.
 35. Monnier L., Touboul E., Durdix C., Lang P., St Guily J.L., Huguet F. Hypofractionated Palliative Radiotherapy for Advanced Head and Neck Cancer: the IHF2SQ Regimen. *Head Neck.* 2013;35;12:1683–1688.
 36. Bonomo P., Desideri I., Loi M., Lo Russo M., Olmetto E., Maragna V., et al. Elderly Patients Affected by Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Unfit for Standard Curative Treatment: is De-Intensified, Hypofractionated Radiotherapy a Feasible Strategy? *Oral Oncol.* 2017;74:142–7.
 37. Corry J., Peters L.J., Costa I.D., Milner A.D., Fawns H., Rischin D., et al. The 'QUAD SHOT'—a Phase II Study of Palliative Radiotherapy for Incurable Head and Neck Cancer. *Radiother Oncol.* 2005;77;2:137–142.
 38. Teckie S., Lok B.H., Rao S., Gutiontov S.I., Yamada Y., Berry S.L., et al. High-Dose Hypofractionated Radiotherapy is Effective and Safe for Tumors in the Head-and-Neck. *Oral Oncol.* 2016;60:74–80.
 39. Siddiqui F., Patel M., Khan M., McLean S., Dragovic J., Jin J., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Primary, Recurrent, and Metastatic Tumors in the Head-and-Neck Region. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;74;4:1047–1053.
 40. Kodani N., Yamazaki H., Tsubokura T., Shiomi H., Kobayashi K., Nishimura T., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Head and Neck Tumor: Disease Control and Morbidity Outcomes. *J. Radiat. Res.* 2011;52;1:24–31.
 41. Kawaguchi K., Sato K., Yamada H., Horie A., Nomura T., Iketani S., et al. Stereotactic Radiosurgery in Combination with Chemotherapy as Primary Treatment for Head and Neck Cancer. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012;70;2:461–472.
 42. Vargo J.A., Ferris R.L., Clump D.A., Heron D.E. Stereotactic Body Radiotherapy as Primary Treatment for Elderly Patients with Medically Inoperable Head and Neck Cancer. *Front Oncol.* 2014;4:214.
 43. Khan L., Tjong M., Raziee H., Lee J., Erler D., Chin L., et al. Role of Stereotactic Body Radiotherapy for Symptom Control in Head and Neck Cancer Patients. *Support Care Cancer.* 2015;23;4:1099.
 44. Kang B.-H., Yu T., Kim J.H., Park J.M., Kim J.-I., Chung E.-J., et al. Early Closure of a Phase I Clinical Trial for SABR in Early-Stage Glottic Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019;105:104–109.
 45. Sher D.J., Timmerman R.D., Nedzi L., Ding C., Pham N.-L., Zhao B., et al. Phase I Fractional Dose-Escalation Study of Equipotent Stereotactic Radiation Therapy Regimens for Early-Stage Glottic Larynx Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019;105:110–118.
 46. Chen H.H.W., Tsai S., Wang M., Wu Y., Hsueh W., Yang M., et al. Experience in Fractionated Stereotactic Body Radiation Therapy Boost for Newly Diagnosed Nasopharyngeal Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;66;5:1408–1414.
 47. Hara W., Loo B.W., Goffinet D.R., Chang S.D., Adler J.R., Pinto H.A., et al. Excellent Local Control with Stereotactic Radiotherapy Boost after External Beam Radiotherapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;71;2:393–400.
 48. Al-Mamgani A., Tans L., Teguh D.N., van Rooij P., Zwijnenburg E.M., Levendag P.C. Stereotactic Body Radiotherapy: A Promising Treatment Option for The Boost of Oropharyngeal Cancers not Suitable for Brachytherapy: A Single-Institutional Experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;82;4:1494–1500.
 49. Lee D.S., Kim Y.S., Cheon J.S., Song J.H., Son S.H., Jang J.S., et al. Long-Term Outcome and Toxicity of Hypofractionated Stereotactic Body Radiotherapy as a Boost Treatment for Head and Neck Cancer: The Importance of Boost Volume Assessment. *Radiat. Oncol.* 2012;7;1:85.
 50. Ghaly M., Halthore A., Antone J., Zhang H., Cohen J., Sachs H., et al. Dose-Escalated Stereotactic Radiosurgery (Srs) Boost for Unfavorable Locally Advanced Oropharyngeal Cancer: Phase I/II Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;90;1:S122.
 51. Yau T.K., Sze W.M., Lee W.M., Yeung M.W., Leung K.C., et al. Effectiveness of Brachytherapy and Fractionated Stereotactic Radiotherapy Boost for Persistent Nasopharyngeal Carcinoma. *Head Neck.* 2004;26:1024–1030.
 52. Wu S.X., Chua D.T., Deng M.L., Zhao C., Li F.Y., et al. Outcome of Fractionated Stereotactic Radiotherapy for 90 Patients with Locally Persistent and Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;69:761–769.
 53. Patel P.R., Salama J.K. Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012;12;9:1177–1189.
 54. Goodwin W.J.Jr. Salvage Surgery for Patients with Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract: When Do the Ends Justify the Means? *Laryngoscope.* 2000;110;(3 II):1–18.
 55. McDonald M.W., Lawson J., Garg M.K., Quon H., Ridge J.A., Saba N., et al. ACR Appropriateness Criteria Paclitaxel and Cisplatin in Combination with Split-Course Concomitant Twice-Daily Reirradiation in Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J. Clin. Oncol.* 2007;25;30:4800–4805.
 56. Tortochaux J., Tao Y., Tournay E., Lapeyre M., Lesaunier F., Bardet E., et al. Randomized Phase III Trial (GORTEC 98-03) Comparing Re-Irradiation Plus Chemotherapy Versus Methotrexate In Patients With Recurrent or a Second Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Treated with a Palliative Intent. *Radiother Oncol.* 2011;100;1:70–75.
 57. Lartigau E.F., Tresch E., Thariat J., Graff P., Coche-Dequeant B., Benzerery K., et al. Multi Institutional Phase II Study of Concomitant Stereotactic Reirradiation and Cetuximab for Recurrent Head and Neck Cancer. *Radiother. Oncol.* 2013;109;2:281–285.
 58. Langer C.J., Harris J., Horwitz E.M., Nicolaou N., Kies M., Curran W., et al. Phase II Study of Low-Dose Paclitaxel and Cisplatin in Combination with Split-Course Concomitant Twice-Daily Reirradiation in Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J. Clin. Oncol.* 2007;25;30:4800–4805.
 59. Voynov G., Heron D.E., Burton S., Grandis J., Quinn A., Ferris R., et al. Frameless Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Head and Neck Carcinoma. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2006;5;5:529–535.
 60. Heron D.E., Ferris R.L., Karamouzis M., Andrade R.S., Deeb E.L., Burton S., et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase I Dose-Escalation Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;75;5:1493–1500.
 61. Spencer S.A., Harris J., Wheeler R.H., Machtay M., Schultz C., Spanos W., et al. Final Report of RTOG 9610, a Multi-Institutional Trial of Reirradiation and Chemotherapy for Unresectable Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Head Neck.* 2008;30;3:281–288.
 62. Rwigema J.C.M., Heron D.E., Ferris R.L., Andrade R.S., Gibson M.K., Yang Y., et al. The Impact of Tumor Volume and Radiotherapy Dose on Outcome in Previously Irradiated Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 2011;34;4:372–379.
 63. Vargo J.A., Ferris R.L., Ohr J., Clump D.A., Davis K.S., Duvvuri U., et al. A Prospective Phase 2 Trial of Reirradiation with Stereotactic Body Radiation Therapy Plus Cetuximab in Patients with Previously Irradiated Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;91;3:480–488.
 64. Unger K.R., Lominska C.E., Deeken J.F., Davidson B.J., Newkirk K.A., Gagnon G.J., et al. Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Reirradiation of Head-and-Neck Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;77;5:1411–1419.
 65. Cengiz M., Ilzyigit G., Yazici G., Doğan A., Yildiz F., Zorlu F., et al. Salvage Reirradiation with Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Recurrent Head-and-Neck Tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81;1:104–109.
 66. Gebhardt B.J., Vargo J.A., Ling D., Jones B., Mohney M., Clump D.A., et al. Carotid Dosimetry and the Risk of Carotid Blowout Syndrome Following Re-Irradiation with Head and Neck Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018;101;1:195–200.
 67. Kong L., Hu J., Guan X., Gao J., Lu R., Lu J.J. Phase I/II Trial Evaluating Carbon Ion Radiotherapy for Salvaging Treatment of Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *J. Cancer.* 2016;7;7:774–783.
 68. Romesser P.B., Cahlon O., Scher E.D., Hug E.B., Sine K., Deselm C., et al. Proton Beam Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer: Multi-Institutional Report on Feasibility and Early Outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;95;1:386–395.
 69. McDonald M.W., Zolali-Meybodi O., Lehnert S.J., Estabrook N.C., Liu Y., Cohen-Gadol A.A., et al. Reirradiation of Recurrent and Second Primary Head and Neck Cancer with Proton Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;96;4:808–819.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.07.2021. Принята к публикации: 05.09.2021.

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: 17.07.2021. Accepted for publication: 05.09.2021

К.Е.Медведева, И.А.Гулидов, Д.В.Гоголин

ПОВТОРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВОЗМОЖНОСТИ И РИСКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Медведева Кира Евгеньевна: dr.medvedeva.mrrc@gmail.com

РЕФЕРАТ

Глиомы высокой степени злокачественности являются наиболее распространенным типом первичных опухолей головного мозга у взрослых. Отличительной особенностью злокачественных глиом является их высокая агрессивность, устойчивость к различным видам лечения и высокая частота рецидивирования. В зависимости от степени злокачественности, рецидив может наступить через месяцы или годы, однако он неизбежен практически для всех пациентов с данным видом опухолей. Несмотря на совершенствование методов лечения рецидивов высокозлокачественных глиом головного мозга, данная проблема остается актуальной: повторное хирургическое лечение сопряжено с риском развития тяжелого неврологического дефицита, предшествующая химиотерапия часто приводит к тяжелой гематологической токсичности. Таким образом, в настоящее время повторное облучение рассматривается как эффективная опция лечения рецидивов опухоли.

В представленном обзоре научной литературы рассмотрены различные аспекты повторного облучения глиом высокой степени злокачественности, приводятся данные об особенностях диагностики и результатах лечения пациентов, а также частоте осложнений.

Ключевые слова: высокозлокачественные глиомы головного мозга, рецидивы, протонная терапия, повторное облучение

Для цитирования: Медведева К.Е., Гулидов И.А., Гоголин Д.В. Повторное облучение высокозлокачественных глиом головного мозга: возможности и риски. Обзор литературы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 62–67. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-77-82

Reirradiation of High-Grade Brain Gliomas: Availability and Risks. Literature Review

К.Е.Медведева, И.А.Гулидов, Д.В.Гоголин

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

Contact person: Medvedeva Kira Evgenievna: dr.medvedeva.mrrc@gmail.com

ABSTRACT

High-grade gliomas are the most common type of primary brain tumor in adults. A distinctive feature of malignant gliomas is their high aggressiveness, resistance to various types of treatment, and high recurrence rate. Depending on the grade of malignancy, a relapse can occur in months or years, however, it is inevitable for almost all patients with this type of tumor. Despite the improvement of treatment methods, the problem of recurrence of malignant brain gliomas remains relevant: reoperation is associated with the risk of developing severe neurological deficits, and previous chemotherapy often leads to severe hematological toxicity. Thus, re-irradiation is seen as an effective treatment option for tumor recurrence.

This review of the scientific literature examines various aspects of re-irradiation of high-grade gliomas, provides data on the features of diagnosis and treatment results in patients, as well as the frequency of complications.

Keywords: high-grade brain gliomas, recurrence, proton therapy, reirradiation

For citation: Medvedeva KE, Gulidov IA, Gogolin DV. Reirradiation of High-Grade Brain Gliomas: Availability and Risks. Literature Review. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):77-82. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-77-82

Введение

Злокачественные глиомы являются наиболее распространенным типом первичных опухолей головного мозга. Они составляют около 2 % всех злокачественных заболеваний, средний возраст заболевших 53,5 года, однако встречается нередко и у пациентов более молодого возраста. Заболеваемость нейроэпителиальными опухолями головного мозга, то есть глиомами, составляет 6,61 случаев на 100 тыс. населения. Из них 3,9 - глиобластома, анапластические астроцитомы встречаются у 0,55 человек на 100 тыс. [1].

Отличительной особенностью злокачественных глиом является их высокая агрессивность, способность прогрессировать с повышением уровня злокачественности и инфильтративный рост по проводящим путям головного мозга. С повышением степени злокачественности увеличивается частота рецидивирования [2].

Стандартом лечения злокачественных глиом является мультидисциплинарный подход, включающий обязательное проведение лучевой терапии. Хирургическое лечение проводится с циторедуктивной целью, а также для получения опухолевых тканей с последующим их патоморфологическим анализом. Вследствие инфильтративного роста провести радикальное удаление опухоли, исключая рецидив, не представляется возможным, поэтому на втором этапе проводится химиолучевая терапия с применением препарата первой линии – темозоломидом и последующим его адъювантным применением. В случае, если опухоль расположена в функционально значимой зоне, проводится стереотаксическая биопсия с последующим радикальным химиолучевым лечением. Терапевтические возможности для лечения злокачественных глиом головного мозга расширяются по мере внедрения в клиническую практику новых препаратов [3, 4].

Для большинства пациентов прогноз при выявлении рецидива опухоли неблагоприятен. Это обусловлено, в первую очередь, проявлением устойчивости опухоли к реализованным методам лечения, истощением резервов организма, посттерапевтическими изменениями в тканях головного мозга и организме пациента. [5]

В случае выявления рецидива потенциально возможны три пути: проведение повторного хирургического лечения или смена линии химиотерапии. Если операция невозможна ввиду риска развития тяжелого неврологического дефицита, а возможности лекарственного лечения исчерпаны за счет отсутствия клинического ответа либо развития гематологической токсичности, возможности для лечения пациентов с рецидивами высокозлокачественных глиом головного мозга (ВЗГГМ) резко ограничиваются.

Помимо эффективности терапии в отношении рецидивной опухоли для пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга важно также сохранение приемлемого качества жизни, что, прежде всего, связано со снижением нейротоксичности проводимого лечения.

В этой связи представляет интерес возможность повторного облучения, однако, еще несколько лет назад подобная опция рассматривалась с осторожностью.

Визуализация опухоли и определение объемов облучения

Следует отметить, что диагностика рецидивной опухоли и визуализация облучаемого объема имеет важное прогностическое значение.

Точность дифференциальной диагностики продолженного роста опухоли и лучевого некроза определяет всю дальнейшую лечебную тактику. Магнитно-резонансная томография обладает низкой специфичностью в отношении определения постлучевых изменений и требует дополнительных методов диагностики, позволяющих с большей точностью верифицировать характер имеющихся изменений.

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография с использованием препаратов класса аминокислот является необходимым методом уточняющей диагностики при обследовании пациентов с подозрением на рецидивы ВЗГГМ [6].

Определение объемов мишени — один из наиболее важных этапов при планировании повторного облучения ВЗГГМ. В большинстве исследований объем опухоли (GTV) определяется как область накопления контраста при магнитно-резонансной томографии в режиме T₁-взвешенных изображений. Гораздо меньшее число исследований включает в себя иные методы диагностики: МР-спектроскопию, ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином, ¹⁸F-дигидроксифенилаланином (ДОРА) или ¹⁸F-альфа-метил-тирозином [6–10]

Достаточно часто при планировании повторного облучения клинический объем мишени (CTV) соответствует GTV, но в ряде исследований в объем CTV также входит зона перифокального отека, определяемая при МРТ в режиме FLAIR [11–13]

Ogura et al отмечают, что показатели локального контроля и показатели общей выживаемости были выше в группе, где при планировании делался отступ CTV от 3 до 10 мм от объема GTV [12].

Несмотря на необходимость максимального щажения окружающих тканей при повторном облучении следует учитывать способность ВЗГГМ к инфильтративному росту. Таким образом, видимая на T₁-взвешенных МРТ-изображениях опухоль не всегда соответствует ее биологическому объему.

Метаболическая визуализация опухолевой ткани позволяет избежать необходимости в дополнительных отступах и сделать лечение более прецизионным. Наиболее часто рецидивы ВЗГГМ возникают в области поля облучения или по его краю.

Мета-анализ, проведенный на основании 29 научных публикаций, суммирующих результаты 899 ПЭТ-исследований, подтверждает диагностическую эффективность ¹¹C-метионина в идентификации рецидива глиом у пациентов, диагноз которых был подтвержден на основании традиционных методов визуализации, а именно КТ и МРТ. Результаты количественного анализа показали, что ПЭТ с использованием ¹¹C-метионина имела высокий уровень диагностической точности, независимо от степени глиомы, дизайна исследования или эталонного стандарта. Это исследование было сосредоточено в основном на эффективности ПЭТ с ¹¹C-метионином в дифференциации рецидива глиомы от некроза или псевдопрогрессии [14].

Kawai N et al сообщили, что внутримозговые кровоизлияния и инфаркты головного мозга продемонстрировали накопление ¹¹C-метионина от низкого до умеренного, тогда как опухолевые ткани показали высокое поглощение радиофармпрепарата [15].

Существенную диагностическую сложность представляет дифференциальная диагностика радиационного некроза и прогрессирования. Данные МРТ с контрастным усилением часто демонстрируют спорный результат, не позволяющий на его основании утвердить дальнейшую тактику лечения. При оценке результатов ПЭТ/КТ с метионином, как правило, используется соотношение поглощения между здоровой тканью мозга и опухолью - tumor to brain ratio (T/B или T/N), рассчитанное как максимальное стандартизированное значение поглощения (SUV_{max}) поражения, деленное на среднее SUV (SUV_{mean}) неизмененной коры лобных долей головного мозга [16].

Значительные различия между рецидивирующей опухолью головного мозга и радиационным некрозом находят отображение в различных параметрах ПЭТ. Отношение T/N имеет значительно более высокие значения для рецидивирующей опухоли головного мозга ($p = 0,029$), чем для радиационного некроза (медианное отношение T / N [межквартильный диапазон]: радиационный некроз – 2,15 [1,85–2,74]; рецидив опухоли головного мозга – 2,76 [2,35–3,56]) [17].

И хотя ПЭТ с метионином получила широкое распространение для диагностики рецидивных ВЗГГМ, ПЭТ с применением ¹⁸F-фторэтилтирозина демонстрировала большую диагностическую точность в группе пациентов, которым проводилось лучевое лечение [18].

ПЭТ/КТ с применением ¹⁸F-фторэтилтирозина повышает точность определения GTV. Проспективное исследование M.Narat et al на 34 пациентах с рецидивными ВЗГГМ показало, что при измерении GTV через 10 и через 60 минут после введения ¹⁸F-ФЭТ более раннее исследование показывает больший объем зоны накопления. При этом объем мишени, определяемый по ПЭТ/КТ превышает объем, определяемый только при МРТ [19].

В исследовании Moller et al проведен I этап клинических испытаний повторного облучения ВЗГГМ с использованием МРТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЭТ для определения мишени и последующего динамического наблюдения. Изображения были получены в начале исследования, во время лучевой терапии и через 4 нед. после лечения и сравнивались путем измерения метаболически активного биологического объема опухоли (BTV) и максимальной активности (T_{max}/V). Оконтурирование основного объема

опухоли осуществлялось по показателю tumor to brain ratio 1,6, хотя в диагностике используется показатель 2,0. Это связано с необходимостью учитывать инфильтративный рост опухоли [20].

Все пациенты исследуемой группы получили повторное лечение на линейном ускорителе в дозе от 35 до 42 Гр в традиционном режиме фракционирования. Медиана общей выживаемости по итогам исследования составила 7 мес., выживаемость без прогрессирования – 2,8 мес.

Таким образом, использование ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэтилтирозинном позволяет не только верифицировать рецидив и определить зону развития радионекроза от предшествующего лечения, но и корректировать объем GTV с учетом метаболической активности опухоли.

Возможности повторного облучения

В основе проблематики повторного облучения лежит относительная радиорезистентность глиом высокой степени злокачественности. В связи с этим для достижения клинического эффекта в случае рецидива требуется подведение дозы, максимально близкой к радикальной. Это, в свою очередь, поднимает вопрос о безопасности и переносимости повторного облучения.

Биология радиационных повреждений в головном мозге аналогична биологии спинного мозга, соответствует поздно реагирующим тканям и характеризуется длительным латентным периодом. Самые ранние признаки повреждения проявляются в виде сегментарной демиелинизации и расширения узлов, которые можно наблюдать через 2 нед. после облучения. Ремиелинизацию можно наблюдать лишь через 2 мес. После латентного периода 4–6 мес. могут наблюдаться участки некроза белого вещества в результате критической депопуляции олигодендроцитов и повреждения сосудов. Вероятность возникновения некроза и срок латентного периода определяется суммарной дозой облучения [21, 22].

По данным Lawtence Y.R. et al, некроз развивается через 1–2 года после лучевой терапии, и его частота зависит от сочетания лучевой терапии с химиотерапией, от величины разовых и суммарных доз, объемов облучения. В частности, при фракционированном локальном облучении мозга и величине фракции не более 2,5 Гр и биологически эффективной дозе менее 120 Гр вероятность радионекроза составляет только 5 %. При облучении двумя стандартными фракциями в день вероятность некроза возрастает примерно в два раза. Оценка влияния более высоких доз в данном исследовании связана с изучением дробного фракционирования [23].

Нормализованная суммарная доза (NTD кумулятивная), которая может быть доставлена, зависит от объема повторного облучения и метода лучевой терапии. Подробный отчет о клинических данных, доступных для повторного облучения головного мозга, был представлен Mauger и Sminia в 2008 г. Накопленная нормализованная суммарная доза, превышающая 100 Гр для обычного фракционирования коррелировала с радиоиндуцированным некрозом белого вещества головного мозга. Меньшие объемы и более конформные методы, такие как фракционированная стереотаксическая радиотерапия (СРТ) и однофракционная стереотаксическая радиохирургия (СРХ) на основе использования линейного ускорителя электронов, обеспечивают безопасную доставку более высоких NTD кумулятивных доз (90–133,9 Гр для фракционированной СРТ и 111,6–137,2 Гр для СРХ). Однако авторы не обнаружили корреляции между длительностью курсов лучевой терапии и частотой осложнений. [22]

Ранее повторное облучение использовалось редко в связи с высоким риском развития осложнений. Повторная лучевая терапия ВЗГГМ с использованием традиционного варианта фракционирования позволяла получить паллиативный эффект, но, при доведении суммарных доз до уровня радикальных, приводила к тяжелым осложнениям [24].

Navatgia et al, провели анализ безопасности и эффективности повторного облучения 300 пациентов, 23 из которых получали протонную терапию. Повторное облучение проводилось с медианой срока в 16 мес. с момента первичного лучевого лечения. Общие дозы варьировались от 9 до 52,5 Гр (1–25 фракций), при этом основное внимание уделялось средней биологической эффективной дозе, доказано ее влияние на общую выживаемость пациентов с ВЗГГМ при различных методах лучевого лечения. Согласно подсчетам авторов, биологически эффективная доза более 43 Гр способна существенно улучшить прогноз. При такой дозе достигнута медиана выживаемости в 9,7 месяца, одно- и двухлетняя выживаемость составила 41 % и 17,7 % соответственно [25].

За счет возможности подведения высоких доз облучения при минимальном вовлечении неповрежденной ткани головного мозга в повторном облучении ВЗГГМ с начала 90-х годов XX века также рассматривается стереотаксическая радиохирургия (СРХ). Ввиду особенностей радиохирургического лечения в данных исследованиях, как правило, облучаются опухоли объемом от 2,5 до 28 см³.

Combs S.E. et al применили СРХ у 32 больных с рецидивом глиомы. Средний объем мишени составлял порядка 10 см³, радиохирургическая доза составила 15 Гр. Данный метод позволил достичь медианы выживаемости в 10 мес. Авторами отмечено, что риск осложнений возрастает при использовании больших объемов и более высоких доз облучения [26].

Возрастание уровня токсичности отмечено Cho et al при превышении разовой дозы в 15 Гр (EQD₂<65 Gy) для опухолей, превышающих 12,5 см³ в объеме. В таком случае риск развития радионекроза составляет 3,5 %, однако возрастает при дальнейшем увеличении объема [27].

Изначальная радиорезистентность злокачественных глиом привела к попыткам использования нетрадиционного фракционирования дозы. К таким методам относится проведение фракционированной стереотаксической радиотерапии (СРТ), которое направлено на минимизацию повреждения нормальных тканей путем дробления дозы, что наиболее полезно для пациентов с большими поражениями или поражениями, прилегающими к критическим структурам. Кроме того, уровень тяжелой токсичности был относительно низким по сравнению с другими альтернативами повторного облучения, которые также обсуждаются в этом обзоре.

Выбор режима гиподифракционирования в исследованиях крайне вариативен, разовая очаговая доза составляет от 3 до 7 Гр за 5–10 фракций, при этом эквивалентная доза составляет от 37,5 до 78,5 Гр [12, 28].

Однако, увеличение объема мишени и дозы ожидаемо приводит к повышению уровня токсичности.

В исследовании Moller et al сравнивается эффективность повторного облучения с использованием различных режимов фракционирования: в исследование включен 31 пациент с рецидивом ВЗГГМ. Назначение дозы для четырех последовательных групп составило (1) 35 Гр за 10 фракций, (2) 42 Гр за 10 фракций, (3) 29,5 Гр за 5 фракций. и (4) 35 Гр за 10 фракций на большие объемы опухолей (100–300 см³) соответственно. Медиана общей выживаемости

мости среди пациентов с рецидивами ВЗГГМ в этом исследовании составила 7 месяцев. При этом отмечено проявление радионекроза у 3 пациентов исследуемой группы [29].

Группе из 118 пациентов с рецидивами глиом большого объема (в среднем 202 см³) проводилось облучение с использованием технологии IMRT при стандартном режиме фракционирования до суммарной дозы от 30 до 54 Гр. При этом большинству пациентов проводилась одновременная химиотерапия темозоломидом либо бевацизумабом. Было доказано, что повторное облучение является безопасным и хорошо переносимым методом лечения. Медиана общей выживаемости составила 14,0, 11,5 и 6,7 мес для пациентов с глиомами 2, 3 и 4-ой степени соответственно. В исследуемой группе отмечено 4 случая радионекроза. [30]

Ваehr et al провели ретроспективное исследование на группе из 46 пациентов с рецидивными ВЗГГМ. При относительно низкой дозе повторного облучения 36–39,6 Гр в стандартном режиме фракционирования была достигнута медиана выживаемости в 9,5 мес и медиана выживаемости без прогрессирования в 3,4 мес. Средний период между курсами лучевой терапии составили 10 мес, при этом авторы отмечают, что выживаемость среди пациентов, которым повторное облучение проводилось через 12 мес и более была выше (16 мес и 7 мес соответственно). В этом исследовании обращается внимание на эпидемиологические и генетические предикторы лучшей выживаемости пациентов. Так, метилирование MGMT является благоприятным фактором прогноза для повторного облучения пациентов с ВЗГГМ - носителей мутации отличает более длительный безрецидивный период и лучший метаболический и клинический ответ опухоли на повторное облучение [31].

Таким образом, можно сделать вывод, что повторное облучение ВЗГГМ повышает выживаемость пациентов и может быть безопасным при достаточно высоком уровне конформности. Однако однозначного мнения на счет возможности безопасной эскалации дозы получено не было.

Carlo Furlan et al в 2018 г. провели исследование на базе академических и неакадемических больниц, частных центров и центров адронной терапии в Италии, в которое входил опрос радиотерапевтов о том, как часто они проводят повторное облучение при рецидивной глиоме. Было отмечено, что 59 % респондентов лечили менее 5 случаев в год. При этом предпочтение отдавалось стереотаксической радиотерапии в средней суммарной дозой 41,6 Гр [32].

В связи с особенностями пространственного распределения частиц протонная терапия вызывает интерес исследователей в отношении повторного облучения ВЗГГМ.

Высокая конформность протонной терапии позволяет достичь значительного снижения дозы на органы риска, сохраняя возможность подведения клинически значимых доз на опухоль. Повторное облучение с использованием протонной терапии, следовательно, может привести к снижению токсичности и осложнений, потенциально позволяя пациентам поддерживать качество жизни или функциональное состояние при получении потенциально радикальной терапии [34].

Протонная терапия имеет ряд преимуществ перед фотонной. При сравнении развития токсических реакций при облучении пациентов с использованием фотонов в режиме IMRT и протонной терапии при сопоставимом риске осложнений протонная терапия имеет существенный выигрыш при облучении мишени в близости крити-

ческих структур и позволяет снизить эквивалентную однородную дозу на нормальные ткани на 10–20 Гр в сравнении с фотонным излучением. [35]

Хотя использование протонной терапии в лечении рецидивов может быть более безопасной опцией, клинических данных о её безопасности и эффективности не так много [33].

Mizumoto et al, в 2013 г. предприняли осторожную попытку использования протонной терапии для повторного облучения у разнородной группы пациентов, среди которых было 5 пациентов с ВЗГГМ. Суммарная эквивалентная доза для этих больных составляла от 30 до 60 изоГр (медиана 42,3 изоГр), подводимых в стандартном режиме фракционирования. Была достигнута медиана выживаемости в 11 месяцев для пациентов с ВЗГГМ. Несмотря на небольшую суммарную дозу, в группе выявлено 2 случая радионекроза [36].

Desai et al проводили повторное облучение группе из 18 взрослых пациентов, 13 из которых были с ВЗГГМ. В этом исследовании также участвовали пациенты с рецидивами большого объема – средний объем 232,5 см³, облученных в суммарной дозе 50,4 Гр. Медиана общей выживаемости составляла 9,4 мес в целом, 7,4 мес среди пациентов, имевших устойчивость к бевацизумабу, и 12,4 мес среди пациентов, опухоль которых проявила чувствительность к бевацизумабу. Зафиксировано 2 случая развития лучевого некроза [37].

В работе O Galle et al рассматривается результат повторного облучения 20 пациентов с использованием активного сканирующего пучка протонов. Следует отметить, это исследование также включает пациентов с глиомами различной степени злокачественности. Из них 13 представлено глиобластомой, 4 – анапластической астроцитомой и 3 – глиомы Grade II. Суммарные дозы составили от 30 до 59,4 Гр. Во всех случаях использовался стандартный режим фракционирования. Средний объем РТВ составил от 80 до 134,6 см³, медиана выживаемости для пациентов с ВЗГГМ составила от 8,2 до 10,2 мес. При этом был достигнут приемлемый уровень поздней лучевой токсичности: признаки радионекроза были зафиксированы лишь у 2 пациентов [38].

В исследовании, проведенном Saeed et al, произведена оценка повторного облучения на группе из 45 пациентов. Повторное облучение с использованием активного сканирующего пучка протонов проводилось в СОД 25–60 Гр за 16–30 фракций. Медиана выживаемости для пациентов с рецидивами ВЗГГМ составила 14,2 мес, при этом случаев развития радионекроза зафиксировано не было [39].

В исследовании, проведенном на базе МРНЦ им.А.Ф.Цыба и опубликованном в 2019 г, проведен анализ повторного облучения пациентов с рецидивами ВЗГГМ. В группу исследования включены 26 пациентов, которым проводилось повторное облучение рецидивных глиом на комплексе протонной терапии «Прометейс» в разовой очаговой дозе 2 изоГр. Облучение проводилось 5 раз в неделю до СОД 50–56 изоГр. Протонная терапия проводилась с использованием активного сканирующего пучка, визуального контроля положения мишени и применением индивидуальных фиксирующих устройств. Всем пациентам проводилась ПЭТ/КТ с ¹¹С-метгионином и МРТ, оконтуривание мишени осуществлялось по результатам мультимодальной регистрации обоих исследований. Сроки наблюдения составили от 1 до 32 мес. Оценка непосредственной эффективности проведена у 19 больных через 3 мес после завершения лечения. Из них у 52,7 % пациентов (n=10) отмечалась стабилизация заболевания, еще у 11,5 % (n=3) отмечался частичный

ответ опухоли. Прогрессирование заболевания выявлено в 31,5 % рассмотренных случаев (n=6). Остальные 7 пациентов ожидают контрольного обследования. У 15,4 % (n=4) пациентов развился радиодерматит 2-ой степени в области полей облучения, у остальных 84,6 % (n=22) - радиодерматит 1-ой степени. Из всей группы пациентов отмечен только один случай развития позднего лучевого осложнения в виде радионекроза на сроке наблюдения в 13 мес [40].

Оценка изменений качества жизни у 33 пациентов, получивших повторное облучение с использованием протонной терапии, подтвердила данные не только об удовлетворительной переносимости лечения, но и о возможности сохранения социальной жизни пациентов, моторных функций и наличие положительной динамики в отношении ранее выявленных неврологических нарушений [41].

Кроме того, что большинство исследований проводилось ретроспективно и включает мультимодальный подход, обращает на себя внимание крайняя гетерогенность участвующих в этих исследованиях пациентов. Некоторые исследования включают глиомы II–III степени злокачественности, в большинстве из них отсутствует единообразие подбора пациентов по морфологическому типу опухоли и проводимому химиотерапевтическому лечению.

Многие опубликованные в последние годы исследования доказали эффективность лучевой терапии как метода лечения рецидивных ВЗГТМ и, в частности, безопасность и эффективность использования протонной терапии. Таким образом, возрастает интерес к опции повторного облучения, в том числе в комбинации с различными лекарственными препаратами.

Заключение

Агрессивное рецидивирующее течение высокозлокачественных глиальных опухолей головного мозга требует расширения терапевтических возможностей лечения при сохранении приемлемой их токсичности. Для существенного улучшения прогноза выживаемости пациентов требуется подведение дозы, близкой к радикальной. В то же время остается дилемма сохранения баланса между подведением дозы, эффективно воздействующей на клетки опухоли и щажением здоровых тканей мозга.

Появление высококонформных методик облучения в сочетании с развитием системной терапии привело к увеличению общей выживаемости пациентов при лучшем сохранении качества их жизни.

Протонная терапия в этой связи может рассматриваться как один из наиболее перспективных методов лечения пациентов с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Global, Regional, and National Burden of Brain and Other CNS Cancer, 1990–2016: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2019;18;4:376-393.
- Choyznzonov Ye.L., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Ryabova A.I., Novikov V.A., Musabayeva L.I., Polezhayeva I.S. Current Approaches to Chemoradiotherapy for Malignant Gliomas. *Byulleten Sibirskoy Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13;3:119-125. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-3-119-125> (In Russ.). [Чойнзонзов, Е.Л., Грибова, О.В., Старцева, Ж.А., Рябова, А.И., Новиков, В.А., Мусабаяева, Л.И., Полежаева, И.С. Современный подход к химиолучевой терапии злокачественных глиом головного мозга // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т.13, № 3. С. 119-125].
- Verma V., Rwigema J.M., Malypa R.S., Regine W.F., Simone C.B. 2nd. Systematic Assessment of Clinical Outcomes and Toxicities of Proton Radiotherapy for Reirradiation. *Radiother Oncol*. 2017;125;1:21-30. doi:10.1016/j.radonc.2017.08.005.
- Seidensaal K., Harrabi S.B., Uhl M., Debus J. Re-Irradiation with Protons or Heavy Ions with Focus on Head and Neck, Skull Base and Brain Malignancies. *Br. J. Radiol*. 2020;93;1107:20190516. doi:10.1259/bjr.20190516.
- Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., et al., European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of Radiotherapy with Concomitant and Adjuvant Temozolomide Versus Radiotherapy Alone on Survival in Glioblastoma in a Randomised Phase III Study: 5-Year Analysis of the EORTC-NCIC Trial. *Lancet Oncol*. 2009;10;5:459-466. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7. Epub 2009 Mar 9. PMID: 19269895.
- Barney C., Shukla G., Bhamidipati D., Palmer J.D. Re-Irradiation for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Chin Clin Oncol*. 2017;6;4:36. doi:10.21037/cco.2017.06.18.
- Conti A., Pontoriero A., Arpa D., et al. Efficacy and Toxicity of CyberKnife Re-Irradiation and “Dose Dense” Temozolomide for Recurrent Gliomas. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2012;154:203–209. doi:10.1007/s00701-011-1184-1.
- Grosu A.L., Weber W.A., Franz M., et al. Reirradiation of Recurrent Highgrade Gliomas Using Amino Acid PET (SPECT)/CT/MRI Image Fusion to Determine Gross Tumor Volume for Stereotactic Fractionated Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;63:511–519. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.056.
- Minniti G., Scaringi C., De Sanctis V., Lanzetta G., Falco T., Di Stefano D., Esposito V., Enrici R.M. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy and Continuous Low-Dose Temozolomide in Patients with Recurrent or Progressive Malignant Gliomas. *J. Neurooncol*. 2013;111:187–194. doi:10.1007/s11060-012-0999-9.
- Kozstyla R., Chan E.K., Hsu F., et al. High-Grade Glioma Radiation Therapy Target Volumes and Patterns of Failure Obtained from Magnetic Resonance Imaging and 18F-FDOPA Positron Emission Tomography Delineations from Multiple Observers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;87;5:1100-1106. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.09.008.
- Kim B., Soisson E., Duma C., et al. Treatment of Recurrent High Grade Gliomas with Hypofractionated Stereotactic Image-Guided Helical Tomotherapy. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2011;113:509–512. doi:10.1016/j.clineuro.2011.02.001.
- Ogura K., Mizowaki T., Arakawa Y., Sakanaka K., Miyamoto S., Hiraoka M. Efficacy of Salvage Stereotactic Radiotherapy for Recurrent Glioma: Impact of Tumor Morphology and Method of Target Delineation on Local Control. *Cancer Med*. 2013;2:942–949. doi:10.1002/cam4.154.
- Hundsberger T., Brüggel D., Putora P.M., Weder P., Weber J., Plasswilm L. Re-Irradiation with and without Bevacizumab as Salvage Therapy for Recurrent or Progressive High-Grade Gliomas // *J. Neurooncol*. 2013;112:133–139. doi:10.1007/s11060-013-1044-3.
- Xu Weilin, et al. The Performance of 11C-Methionine PET in the Differential Diagnosis of Glioma Recurrence. *Oncotarget*. 2017;8;53:91030-91039. doi:10.18632/oncotarget.19024
- Kawai N., Okauchi, M., et al. No Shinkei Geka. *Neurological surgery*. 2010;38;11:985–995.
- Sharma Rajnish, et al. A Comparison Study of (11)C-Methionine and (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography Scans in Evaluation of Patients with Recurrent Brain Tumors. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2016;31;2:93-102. doi:10.4103/0972-3919.178254.
- Hotta M., Minamimoto R., Miwa K. 11C-Methionine-PET for Differentiating Recurrent Brain Tumor from Radiation Necrosis: Radiomics Approach with Random Forest Classifier. *Sci. Rep*. 2019;9;1:15666. doi:10.1038/s41598-019-52279-2.
- Galldiks N., Dunkl V., Stoffels G., Hutterer M., Rapp M., Sabel M., et al. Diagnosis of Pseudoprogression in Patients with Glioblastoma Using O-(2-[(18)F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015;42;5:685–695. Doi: 10.1007/s00259-014-2959-4.
- Harat M., Małkowski B., Makarewicz R. Pre-Irradiation Tumour Volumes Defined by MRI and Dual Time-Point FET-PET for the Prediction of Glioblastoma Multiforme Recurrence: A Prospective Study. *Radiother Oncol*. 2016;120;2:241–247. doi:10.1016/j.radonc.2016.06.004.
- Piroth M.D., Holy R., Pinkawa M., Kaiser H.J., Galldiks N., et al. Prognostic Impact of Postoperative, Pre-Irradiation (18)F-Fluoroethyl-L-Tyrosine Uptake in Glioblastoma Patients Treated with Radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2011;99:218–24.
- B Nanditha Sesikera, Sayan Paul, Kanhu Charan Patro, Manoj K Gupta. Radiobiology of Re-irradiations. *Journal of Current Oncology*. 2018;1:35-39.
- Mayer R., Sminia P. Reirradiation Tolerance of the Human Brain. *Int. J.*

- Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008;70:1350-1360.
23. Lawrence Y.R., Li X.A., el Naqa I., et al. Radiation Dose-Volume Effects in the Brain. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(3 Suppl):S20-S27. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.091.
 24. Veninga T., Langendijk H.A., Slotman B.J., Rutten E.H., van der Kogel A.J., Prick M.J., Keyser A., van der Maazen R.W. Reirradiation of Primary Brain Tumours: Survival, Clinical Response and Prognostic Factors. *Radiother Oncol.* 2001;59:2:127-137.
 25. Navarria P., Minniti G., Clerici E., et al. Re-Irradiation for Recurrent Glioma: Outcome Evaluation, Toxicity and Prognostic Factors Assessment. A Multicenter Study of the Radiation Oncology Italian Association (AIRO). *J. Neurooncol.* 2019;142;1:59-67. doi:10.1007/s11060-018-03059-x.
 26. Combs S.E., Widmer V., Thilmann C., Hof H., Debus J., Schulz-Ertner D. Stereotactic Radiosurgery (SRS): Treatment Option for Recurrent Glioblastoma Multiforme (GBM). *Cancer.* 2005;104;6:2168-2173. doi:10.1002/encr.21429.
 27. Cho K.H., Hall W.A., Gerbi B.J., Higgins P.D., McGuire W.A., Clark H.B. Single Dose Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Recurrent High-Grade Gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;45;5:1133-1141. doi:10.1016/s0360-3016(99)00336-3. PMID:10613305.
 28. Ernst-Stecken A., Ganslandt O., Lambrecht U., Sauer R., Grabenbauer G. Survival and Quality of Life After Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Recurrent Malignant Glioma. *J. Neurooncol.* 2007;81;3:287-294. doi:10.1007/s11060-006-9231-0. Epub 2006 Sep 20. PMID:17031558.
 29. Moller S., Law I., Munck Af Rosenschold P., et al. Prognostic Value of 18F-FET PET Imaging in Re-Irradiation of High-Grade Glioma: Results of a Phase I Clinical Trial. *Radiother Oncol.* 2016;121;1:132-137. doi:10.1016/j.radonc.2016.08.014.
 30. Shen C.J., Kummerlowe M.N., Redmond K.J., et al. Re-Irradiation for Malignant Glioma: Toward Patient Selection and Defining Treatment Parameters for Salvage. *Adv Radiat Oncol.* 2018;3;4:582-590. doi:10.1016/j.adro.2018.06.005.
 31. Baehr A., Trog D., Oertel M., et al. Re-Irradiation for Recurrent Glioblastoma Multiforme: a Critical Comparison of Different Concepts. *Strahlenther Onkol.* 2020;196;5:457-464. doi:10.1007/s00066-020-01585-0.
 32. Furlan C., Arcangeli S., Avanzo M., et al. Policies for Reirradiation of Recurrent High-Grade Gliomas: a Survey among Italian Radiation Oncologists. *Tumori.* 2018;104;6:466-470. doi:10.5301/tj.5000615
 33. Combs S.E., Debus J., Schulz-Ertner D. Radiotherapeutic Alternatives for Previously Irradiated Recurrent Gliomas. *BMC Cancer.* 2007;7:167. doi:10.1186/1471-2407-7-167.
 34. Grosshans D.R., Mohan R., Gondi V., Shih H.A., Mahajan A., Brown P.D. The Role of Image-Guided Intensity Modulated Proton Therapy in Glioma. *Neuro Oncol.* 2017;19(suppl_2):ii30-ii37. doi:10.1093/neuonc/nox002.
 35. Dennis E.R., Bussiere M.R., Niemierko A., et al. A Comparison of Critical Structure Dose and Toxicity Risks in Patients with Low Grade Gliomas Treated with IMRT Versus Proton Radiation Therapy. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2013;12;1:1-9. doi:10.7785/tcrt.2012.500276.
 36. Mizumoto M., Okumura T., Ishikawa E., et al. Reirradiation for Recurrent Malignant Brain Tumor with Radiotherapy or Proton Beam Therapy. Technical Considerations Based on Experience at a Single Institution. *Strahlenther Onkol.* 2013;189;8:656-663. doi:10.1007/s00066-013-0390-6. PMID:23824106.
 37. Desai B.M., Rockne R.C., et al. Toxicity Outcomes Following Large-Volume Re-irradiation Using Proton Therapy (PT) for Recurrent Glioma. 38. Galle J.O., McDonald M.W., Simoneaux V., Buchsbaum J.C. Reirradiation with Proton Therapy for Recurrent Gliomas. *Int. J. Particle Ther.* 2015;2:11-18.
 39. Saeed A.M., Khairnar R., Sharma A.M., et al. Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Glioblastoma Treated with Proton Beam Therapy Reirradiation: Analysis of the Multi-Institutional Proton Collaborative Group Registry. *Adv. Radiat. Oncol.* 2020;5;5:978-983. doi:10.1016/j.adro.2020.03.022.
 40. Medvedeva K.E., Gulidov I.A., Mardynskiy Yu.S., Gogolin D.V., Semenov A.V., Lepilina O.G., Kaprin A.D., Kostin A.A., Ivanov S.A. Proton Therapy for Re-Irradiation of Recurrent Gliomas. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost - Medical radiology and radiation safety.* 2019;2:70-74 (In Russ.). [Медведева К.Е., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Гоголин Д.В., Семенов А.В., Лепилина О.Г., Каприн А.Д., Костин А.А., Иванов С.А. Возможности протонной терапии при повторном облучении рецидивных глиом // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. № 2. С. 70-74].
 41. Scartoni D, Amelio D., Palumbo P., Giacomelli I., Amichetti M. Proton Therapy Re-Irradiation Preserves Health-Related Quality of Life in Large Recurrent Glioblastoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2020;146;6:1615-1622. doi:10.1007/s00432-020-03187-w.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 17.07.2021. Принята к публикации: 05.09.2021.

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: 17.07.2021. Accepted for publication: 05.09.2021

С.С. Кочкартаев¹, Е.А. Данилова², Ш.Ш. Шатурсунов¹, Н.С.Осинская²

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

¹Республиканский научно - практический медицинский центр травматологии и ортопедии
Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент²Институт ядерной физики Академии Наук Республики Узбекистан, Ташкент

Контактное лицо: Данилова Елена Артаваздовна: danilova49@mail.ru

РЕФЕРАТ

Прогрессирующая распространенность, существенные экономические потери, затраты по обязательному медицинскому страхованию и высокотехнологичной медицинской помощи превратили проблему поясничного остеохондроза в социально значимую. Актуальность данной проблемы продиктована необходимостью изучения этиопатогенеза течения дегенеративного изменения для комплексного подхода при выборе адекватного лечения. Существенным звеном этой проблемы является изучение механизма гистологических изменений в тканях межпозвонковых дисков при грыжах межпозвонковых дисков позвоночника, среди которых наименее исследованным являются вопросы строения межклеточного вещества и состояния химических элементов в ходе течения дегенеративного процесса.

Прогрессирование патологического процесса в позвоночнике в значительной степени способствует изменениям метаболизма соединительной ткани, которая тесным образом связана с нарушением микроэлементного баланса.

Цель: Оценка изменения гомеостаза межпозвонкового диска, в частности изучение микроэлементного состава межпозвонкового диска при различных стадиях развития грыж поясничного отдела позвоночника с помощью инструментального нейтронно-активационного анализа.

Материал и методы: Изучаемый биоматериал получен интраоперационно, при традиционной микродискэтомии при грыжах позвоночника на уровне VL3-4, VL4-5, VL5-S1. Методом инструментального нейтронно-активационного анализа проведено исследование биоматериалов, представленного фрагментами тканей удаленной части грыжи межпозвонкового диска, находящихся на разных стадиях дегенеративного процесса.

Результаты: Определено количественное содержание 22 макро- и микроэлементов в удаленных фрагментах. В результате полученных данных установлено, что в тканях межпозвонковых дисков происходит поэтапное изменение содержания ряда эссенциальных элементов в зависимости от стадии развития процесса дегенерации.

Заключение: Изменения микроэлементного состава свидетельствуют о нарушении метаболических процессов, происходящих в межпозвонковых дисках, а связь микроэлементного состава тканей диска и течения дегенеративного процесса может быть использована для прогнозирования состояния больного и выбора адекватного лечения.

Ключевые слова: остеохондроз, грыжа диска, межпозвонковые диски, нейтронно-активационный анализ, микроэлементы

Для цитирования: Кочкартаев С.С., Данилова Е.А., Шатурсунов Ш.Ш., Осинская Н.С. Изучение микроэлементного состава межпозвонковых дисков при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 83–86. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-83-86

Investigation of the Microelement Content of Intervertebral Disc in Osteochondrosis of the Lumbar Spine

S.S. Kochkartaev¹, E.A. Danilova², Sh.Sh. Shatur sunov¹, N.S. Osinskaya²¹Republican Scientific and Practical Medical Center of Traumatology and Orthopedics, Tashkent, Uzbekistan²Institute of Nuclear Physics, Tashkent, Uzbekistan

Contact person: Danilova Elena Artovazdovna: danilova49@mail.ru

ABSTRACT

The progressive prevalence, significant economic losses, the cost of compulsory health insurance and high-tech medical care have turned the problem of lumbar osteochondrosis into a socially significant issue. The relevance of this problem is dictated by the need to study the etiopathogenesis of the course of degenerative changes for an integrated approach when choosing an adequate treatment.

The progression of the pathological process in the spine significantly contributes to changes in the metabolism of connective tissue, which is closely associated with the violation of microelements.

Purpose: Evaluation of changes in the homeostasis of the intervertebral disc, in particular the study of the microelement composition of the intervertebral disc at various stages of development of hernias of the lumbar spine using instrumental neutron activation analysis.

Material and methods: The studied biomaterial was obtained intraoperatively, with traditional microdiscectomy in herniations of the spine at the level of VL3-4, VL4-5, VL5-S1. By the method of instrumental neutron activation analysis, a study of biomaterials, represented by tissue fragments of the remote part of the hernia of the intervertebral disc, located at different stages of the degenerative process, was carried out.

Results: The quantitative content of 22 macro- and microelements in the removed fragments was determined. As a result of the data obtained, it was found that in the tissues of the intervertebral discs, a gradual change in the content of a number of essential elements occurs, depending on the stage of development of the degeneration process.

Conclusion: Changes in the microelement composition indicate metabolic processes occurring in the intervertebral discs, and the relationship of the microelement composition of the disc tissue and the course of the degenerative process can be used to predict the condition of the patient and choose an adequate treatment.

Keywords: osteochondrosis, disc herniation, intervertebral discs, neutron activation analysis, microelements

For citation: Kochkartaev SS, Danilova EA, Shatur sunov ShSh, Osinskaya NS. Investigation of the Microelement Content of Intervertebral Disc in Osteochondrosis of the Lumbar Spine. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):83-86. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-83-86

Введение

В настоящее время в мире отмечается рост стойкой утраты трудоспособности за счет патологических состояний позвоночного столба, объединенных термином «болезни цивилизации». Среди них одно из ведущих мест занимает поясничный остеохондроз, который в структуре первичной инвалидности при заболеваниях нервной системы занимает 3 место [1, 2].

Клинические проявления остеохондроза позвоночника составляют в структуре заболеваемости до 68 % всех заболеваний нервной системы. На фоне общего нарастания частоты остеохондроза позвоночника отмечается увеличение в 2,2 раза числа больных среди лиц моложе 25 лет [3, 4].

Этиопатогенез остеохондроза позвоночника у людей в настоящее время представляет собой одну из наиболее актуальных проблем, освещенную в научной литературе недостаточно. Существенным звеном этой проблемы является изучение механизма гистологических изменений в тканях межпозвоночных дисков при грыжах межпозвоночных дисков позвоночника, среди которых наименее исследованным являются вопросы строения межклеточного вещества и состояние химических элементов при течение дегенеративного процесса. Дегенерация дисков происходит гораздо раньше, чем других тканей опорно-двигательного аппарата, первые однозначные признаки дегенерации поясничных дисков видны в возрастной группе 11–16 лет [5–7].

Современные исследования свидетельствуют, что важнейшим звеном патогенеза является нарушение молекулярной структуры соединительной ткани, в которой происходят процессы ремоделирования, включающее как деградацию, так и синтез внеклеточного матрикса, составляющего основу межпозвоночного хряща. Прогрессирование патологического процесса в позвоночнике в значительной степени способствует изменениям метаболизма соединительной ткани, которая тесным образом связана с нарушением микроэлементного баланса [5].

Известно, что целый ряд микроэлементов принимает участие в формировании структуры коллагена, эластина и их дефицит может привести к деминерализации костной и оксификации хрящевой ткани [8].

Микроэлементы связаны с основными функциями организма: обменными процессами, ростом и развитием, размножением, кроветворением. Они входят в состав витаминов, металлоэнзимов, участвуют в синтезе белков, в обмене нуклеиновых кислот [9].

В современном мире все большее значение приобретают открытия и исследования, совершаемые на стыке наук. Одним из наиболее перспективных в этом плане видится соединение биологических исследований и последних достижений в области физики. Получаемые результаты нередко приводят не только к переосмыслению концепций наук о живой природе, но и зачастую к значимым практическим результатам [3, 10].

Использование физико-химических методов исследования дает возможность получения данных в самых неожиданных областях медицинской биологии. В настоящее время в мировой практике применяются различные методы количественного определения химических элементов в биосубстратах человека.

Наиболее используемыми методами являются метод атомно-абсорбционной спектроскопии, плазменная масс-спектрометрия и нейтронно-активационный анализ. Эти методы позволяют в одной пробе биосубстрата (кровь, волосы, ногти, моча) одновременно определять несколько микроэлементов, что очень важно для изучения взаимовлияния этих элементов. Каждый из этих методов имеет свои достоинства и недостатки [11, 12].

Инструментальный нейтронно-активационный метод (ИНАА) – также многоэлементный метод, который позволяет определять значительное число элементов в различных биосубстратах с исключительно высокой чувствительностью. Важным достоинством метода является простая пробоподготовка, не требующая разложения пробы, отсутствие поправки на холостой опыт, малый расход пробы, высокая селективность и исключительно высокая производительность. Пределы обнаружения отдельных элементов достигают 1 нг/г.

Целью настоящего исследования явилась оценка изменения гомеостаза межпозвоночного диска, в частности изучение микроэлементного состава межпозвоночного диска при различных стадиях развития грыж поясничного отдела позвоночника с помощью инструментального нейтронно-активационного анализа.

Материалы и методы

Забор биоматериала проводился интраоперационно, при традиционной микродискэктомии. С целью оценки изменений микроэлементного состава тканей межпозвоночного диска (МПД) при грыжах на уровне VL3-4, VL4-5, VL5-S1 весь биоматериал был разделен на 3 группы по стадиям развития грыжи диска и по возрастным особенностям. Первую группу (А) составили пациенты с начальной стадией развития дегенеративного процесса в дисках; вторую (В) группу пациентов – со средней стадией развития дегенеративного процесса в дисках и третью (С) группу – с третьей стадией развития дегенеративного процесса.

В первую группу вошли 8 фрагментов тканей удаленной части грыжи МПД, полученные интраоперационно, при традиционной микродискэктомии. Данную группу составили пациенты в возрасте от 24 до 36 лет (средний возраст 29,5 лет), у которых клинично-неврологический статус характеризовался нестойким болевым синдромом (боли уменьшались в покое и при ходьбе, но усиливались при нагрузках), развитием нервно-мышечнотоническим синдромом и нарушением ортопедического статуса в виде рефлекторно-анталгической установки поясничного отдела позвоночника. Инструментальные методы (Спондилография, МРТ, МСКТ) исследования указывали на начальные проявления остеохондроза, с развитием грыжи диска размерами от 3 до 5 мм [3, 10]. Удаленный фрагмент диска по консистенции был близок к нормальному, но творожистого характера, повышенного уровня гидрофильности ткани, фрагменты удалялись комочками в виде мелких фрагментов.

Вторую группу составили пробы полученные во время операции у 7 пациентов в возрасте от 37 до 44 лет (средний возраст составил 41 год). Клинично-неврологическая характеристика этих пациентов отмечалась стойким болевым синдромом при ходьбе с незначительным уменьшением болей в покое в вынужденной позе, а также ограничением движения в позвоночнике, развитием мышечно-тонического синдрома и симптомов натяжения нервов. В этой группе степень развития дегенерации диска оценивалась как средняя, интраоперационный биосубстрат соответствовал данным морфологического субстрата по МРТ исследованию. Рентгенологические данные указывали на развитие 2-ой – 3-ей степени развития остеохондроза [3, 10]. Удаленная часть грыжи – биопрепарат по консистенции напоминал ткань волокнисто-соединительного характера, эластичную, растягивающуюся, но при этом быстро рвущуюся, диски удалялись частями. Фрагменты диска отличались от проб I-ой группы меньшей гидрофильностью.

Третью группу полученных проб составили 7 биопрепаратов, полученных во время операции дискэктомии соответствующих пациентов. Средний возраст пациентов колебался от 45 до 60 лет (средний возраст пациентов составил 53 года). Клиническая характеристика этих пациентов сопровождалась сильными стойкими болями, не уменьшающимися даже в покое, резким ограничением движения, ярко выраженным мышечно-тоническим синдромом, симптомами натяжения нервов. Результаты инструментальных исследований констатировали 3–4 степень развития дегенеративно-деструктивного изменения позвоночно-двигательного сегмента позвоночника, с развитием грыжи межпозвоночных дисков интраканальной и подвздошной локализации.

Исследование образцов биоматериала на содержание макро- и микроэлементов проводился в лаборатории активационного анализа Института ядерной физики АН Республики Узбекистан инструментальным нейтронно-активационным анализом и позволил определить содержание 22 микроэлементов в дегенеративно-деструктивно измененных тканях МПД.

Методика подготовки образцов

Полученные интраоперационные фрагменты межпозвоночного диска были промыты дистиллированной водой и высушены до постоянного веса в сушильном шкафу при температуре не выше 60°С. Высушенные образцы растирали в фарфоровой ступке до однородной массы, затем взвешивали (по две навески: 40 мг – для анализа по короткоживущим радионуклидам и 80-90 мг – для анализа по средне- и долгоживущим радионуклидам) и упаковывали в маркированные полиэтиленовые пакеты.

Методика ИНАА определения элементов

Инструментальный нейтронно-активационный анализ позволяет определить в одном образце более 20 элементов. При этом для их определения приходится прибегать к многократному облучению и достаточно длительному времени измерения. Для определения содержания элементов по нуклидам с различными периодами полураспада приходится применять различные временные режимы анализа (время облучения, остывания, измерения). Разные режимы требуют либо отдельных навесок образцов, либо использования одной навески для повторных облучений, что увеличивает время проведения анализа из-за необходимости выжидания распада короткоживущих нуклидов после первого облучения.

Разработанная методика нейтронно-активационного определения элементов в исследуемых фрагментах МПД заключается в следующем:

- Определение короткоживущих радионуклидов. Образцы вместе с эталонами упаковывали в полиэтиленовый контейнер и облучали в вертикальном канале реактора потоком нейтронов 5×10^{13} нейтрон/см²×с в течение 15 сек. Измерение наведенной активности проводили дважды – через 15–10 мин после облучения для определения хлора и через 4 ч – для определения натрия, меди, калия и марганца;
- Определение среднеживущих радионуклидов. Для определения содержания кальция, брома, лантана, золота образцы заворачивали в алюминиевую фольгу и облучали в мокром канале реактора в течение 15 ч при том же потоке. Измерение наведенной активности проводили через 10 сут после облучения по γ -линиям соответствующих радионуклидов [13];
- Определение долгоживущих радионуклидов. Для определения содержания долгоживущих радионуклидов, облученные в течение 15 ч пробы, измеряли через месяц после облучения по соответствующим γ -линиям.

Для регистрации наведенной активности использовали детектор из германия высокой чистоты ($V=120 \text{ см}^3$) с разрешением 1,8 кэВ по γ -линии Co-60 и гамма-спектрометр с компьютерным программным обеспечением. Обработка данных проводилась по программе GENIE 2000. Максимальная погрешность активационного метода определения элементов не превышала 12 %. Проведенные исследования позволили определить более 20 химических элементов. Точность определения того или иного элемента проверяли сравнением, полученных данных с аттестованными значениями стандартных образцов сравнения МАГАТЭ (IAEA-336, IAEA-375) и NIST Standard Reference Material 1572 – CITRUS LEAVES.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного ИНАА изучен микроэлементный состав тканей при грыжах МПД поясничного отдела позвоночника и получены соответствующие количественные показатели содержания микроэлементов в исследуемых биосубстратах, представленные в табл. 1. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0

Анализ количественных содержаний элементов позволил характеризовать изменение элементного состава тканей диска по мере развития дегенеративного процесса заболевания от одной группы к другой.

Сравнение изменений в содержание определенных элементов Au, Br, Cr, Hg, Hf, Ni, Sc, Fe и Co показало, что снижение содержания этих элементов в тканях диска происходит по мере развития дегенеративно-деструктивного процесса от 1-ой группы к третьей, и при этом увеличивается содержание калия, селена и цинка. Сравнивая данные этих элементов, можем сказать, что организм, теряя одни элементы (Fe, Cr, Br), замещает их увеличением других элементов (K, Zn).

Понижение содержания большинства элементов возможно в связи с тем, что основным переносчиком кислорода в клетки является железо, содержание которого по мере нарастания стадии заболевания уменьшается. Вместе с кислородом в клетки межпозвоночных дисков доставляются вода и элементы.

Содержание Na меняется по мере развития заболевания, при этом этот элемент, как известно, является важнейшим внеклеточным катионом, участвующим в регу-

Таблица 1

Содержание элементов в межпозвоночных дисках в зависимости от стадии заболевания, мкг/г
The content of elements in intervertebral discs depending on the stage of the disease, $\mu\text{g/g}$

Эл-т	Все	I Группа (A)	II Группа (B)	III Группа (C)
Ag	0,040±0,0062	0,046±0,016	0,031±0,0030	0,042±0,0086
Au	0,0059±0,00056	0,0072±0,0014	0,0055±0,00024	0,0048±0,00058
Br	12±1,6	18±3,2	7,1±0,79	9,2±0,54
Ca	3500±1100	3400±1100	1700±290	5500±3300
Cl	1200±280	1400±610	1000±310	1200±520
Co	0,076±0,0092	0,093±0,015	0,063±0,011	0,069±0,020
Cr	0,62±0,060	0,78±0,13	0,53±0,06	0,52±0,044
Eu	0,0017±0,00023	0,0012±0,00023	0,0017±0,00054	0,0023±0,00035
Fe	46±4,4	52±9,2	48±4,9	36±7,0
Hf	0,0062±0,0012	0,0077±0,0031	0,0070±0,00027	0,0036±0,0015
Hg	0,015±0,0028	0,021±0,0065	0,010±0,0025	0,013±0,0039
K	860±120	760±240	870±120	950±230
La	0,015±0,0030	0,018±0,0075	0,012±0,0021	0,014±0,0039
Mn	1,3±0,2	1,3±0,36	0,98±0,22	1,6±0,43
Na	6200±670	6100±1500	5600±670	6900±1100
Ni	17±5,8	26±16	11±0,56	14±4,9
Rb	0,76±0,090	0,72±0,020	0,83±0,13	0,74±0,14
Sb	0,032±0,0041	0,036±0,0059	0,033±0,0085	0,026±0,0074
Sc	0,0052±0,00071	0,0065±0,0015	0,0059±0,00096	0,0030±0,00049
Se	0,34±0,028	0,30±0,025	0,36±0,073	0,37±0,041
Sr	5,4±1,4	11±2,8	1,4±0,36	7,5±2,5
Zn	16±0,80	15±0,90	14±1,1	19±1,5

ляции распределения воды в организме. От натрия зависит транспорт аминокислот, сахаров, различных неорганических и органических ионов через мембраны клеток, он играет роль при механизмах возбуждения и сокращения [12]. Во второй группе содержание натрия резко снижается, а в третьей группе оно также резко повышается, тем самым можно предположить, что происходит нарушение гомеостаза тканевой распределением водного баланса. За счет этого содержание эссенциального элемента хлора (Cl) незначительно уменьшается, точнее, происходят колебательные изменения количественного состава по группам. Это, видимо, возможно из-за включения компенсаторного механизма работы организма в регуляции кислотно-щелочного равновесия в тканях.

Следует обратить внимание на ряд элементов, содержание которых в начале развития дегенеративного процесса снижается (группа B), а затем повышается. К таким элементам относятся Mn, Br, Ca, Sr, Ni. Их содержание в группе B понижается от 25 до 60 % для некоторых элементов.

Что касается кальция, то во второй группе содержание кальция резко снижается, практически в 2 раза, а потом повышается почти в 3 раза. Вероятно, в начальный период заболевания происходит вымывание кальция из костной составляющей межпозвонкового диска, но по мере развития болезни и перехода в более тяжелую стадию происходит кальцинирование мягких тканей диска.

Обращает на себя внимание содержание марганца и цинка, которые являются синергистами и участвуют в конформации молекул РНК. По мере развития заболевания содержание этих элементов снижается, но в дальнейшем их содержание повышается и приближаются к значениям группы А, что возможно, объяснимо адаптационными процессами, происходящими в организме человека.

Отметим поведение стронция (Sr) в процессе заболевания. До настоящего времени точно не установлена роль этого элемента как жизненно необходимого. Но доказано,

что стронций играет важную роль в образовании и прочности эмали зубов, в процессах костеобразования. Этот микроэлемент оказывает цитопротективный эффект при костеобразовании. Он является остеотропным микроэлементом, участвующим в физиологических и морфологических процессах кости. А также хондропротекторным действием, играющим важнейшую роль в патоморфологических преобразованиях МПД при остеохондрозе [10]. В первой группе больных содержание стронция высокое ($11,0 \pm 2,8$ мкг/г), в процессе развития дегенеративного процесса во второй группе содержание его резко уменьшается ($1,4 \pm 0,4$ мкг/г), что объясняется естественной реакцией стронция на происходящие в тканях изменения. По мере продолжения роста развития заболевания в третьей группе больных количество стронция повышается, но все равно его содержание меньше, хотя и приближается к первоначальным значениям, что также возможно вследствие включения адаптационных процессов.

Выводы

Методом инструментального нейтронно-активационного анализа определено содержание 22 макро- и микроэлементов в тканях межпозвонковых дисков при дегенеративно-дистрофических процессах. Установлено, что в процессе развития дегенерации в тканях межпозвонковых дисков происходит изменение содержания ряда эссенциальных элементов. Так, изменение в содержании натрия, калия, хлора приводит к нарушению регуляции кислотно-щелочного равновесия в тканях. Уменьшение содержания железа к уменьшению поступления кислорода в ткань межпозвонкового диска. В то же время снижение кальция в начале дегенеративного процесса, а затем резкое его повышение свидетельствуют о кальцинировании мягких тканей диска.

Таким образом, изменения микроэлементного состава свидетельствуют о нарушении метаболических процессов, происходящих в межпозвонковых дисках, и требуют дальнейшего изучения данной проблемы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дривотинов Б.В., Бань Д.С. Роль реактивно-воспалительного и рубцово-спаечного процесса в патогенезе, клинике и лечении неврологических проявлений поясничного остеохондроза // Медицинский журнал. (Минск). 2006. № 2. С. 21-23.
2. Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Черкашов А.М. и др. Прогнозирование исходов хирургического лечения дегенеративной болезни межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2009. № 1. С. 42-47.
3. Корж Н.А., Продан А.И., Барыш А.Е. Дегенеративные заболевания позвоночника и их структурно-функциональная классификация. // Украинский нейрохирургический журнал. 2004. № 3. С. 27-30.
4. Jiil P.G., Urban and Sally Roberts. Degeneration of the Intervertebral Disc. Arthritis Research Therapy. 2003. V.5, No. 3. P. 120-130.
5. Васильева И.Г., Хижняк М.В. и др. Дегенерация межпозвонковых дисков и методы ее биологической коррекции. // Украинский нейрохирургический журнал. 2010. № 1. С. 16-23.
6. Зайдман А.М., Филиппова Г.Н. Структурно-метаболические особенности межпозвонкового диска при остеохондрозе и возможности его коррекции. // Патология позвоночника. Л., 1980. С. 88-94.
7. Цивьян Я.Л., Райхинштейн В.Е. Межпозвонковые диски: некоторые аспекты физиологии и биомеханики. Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1977. 165с.
8. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991. 496 с.
9. Вернадский В.И. Химический состав живого вещества. М., 1922.
10. Byvaltsev V., Belykh E., Panasenkov S., et al. Nanostructural Changes of Intervertebral Disc After Diode Laser Ablation. World Neurosurgery. 2012. V.77, No. 1. P. 6-7.
11. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Оникс 21 век, Мир, 2004. 272 с.
12. Бабенко Г.А., Решеткина А.П. Применение микроэлементов в медицине. Киев, 1971. 311 с.
13. Меднис И.В. Гамма-излучение радионуклидов, применяемых в нейтронно-активационном анализе. Справочник. Рига.: Зинатне, 1987. 212 с.
14. Подколзин А.А., Донцов В.И. Иммуитет и микроэлементы. М., 1994. 144 с.

REFERENCES

1. Drivotinov B.V., Ban D.S. The Role of the Reactive-Inflammatory and Scar-Adhesive Process in the Pathogenesis, Clinic and Treatment of Neurological Manifestations of lumbar osteochondrosis. Meditsinskiy zhurnal. Minsk. 2006;2:21-23 (In Russ.).
2. Zhuravlev Yu.I., Nazarenko G.I., Cherkashov A.M., et al. Prediction of the Outcome of Surgical Treatment of Degenerative Disease of the Intervertebral Discs of the Lumbosacral Spine. Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko. 2009;1:42-47 (In Russ.).
3. Korzh N.A., Prodan A.I., Barysh A.E. Degenerative Diseases of the Spine and Their Structural and Functional Classification. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2004;3:27-30 (In Ukr.).
4. Jiil P.G., Urban and Sally Roberts. Degeneration of the Intervertebral Disc. Arthritis Research Therapy. 2003;5:3:120-130.
5. Vasilyeva I.G., Khizhnyak M.V., et al. Degeneration of Intervertebral Discs and Methods for its Biological Correction. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2010;1:16-23 (In Ukr.).
6. Zaydman A.M., Filippova G.N. Strukturno-Metabolicheskiye Osobennosti Mezhpозvонkovogo Diska pri Osteokhondroze i Vozmozhnosti Yego Korrektsii = Structural and Metabolic Features of the Intervertebral Disc in Osteochondrosis and the Possibility of its Correction. Patologiya Pozvonochnika. Leningrad Publ., 1980. P. 88-94 (In Russ.).
7. Tsivyan YA.L., Raykhinshteyn VYE. Mezhpозvонkovyye Diski: Nekotoryye Aspekty Fiziologii i Biomekhaniki = Intervertebral Discs: Some Aspects of Physiology and Biomechanics. Novosibirsk, Nauka. Sib. Otdeleniye Publ., 1977. 165 p. (In Russ.).
8. Avtsyn A.P., ZHavoronkov A.A. Mikroelementozy Cheloveka = Microelements of a Person. Moscow, Meditsina Publ., 1991. 496 p. (In Russ.).
9. Vernadskiy V.I. Khimicheskii Sostav Zhivogo Veshchestva = The Chemical Composition of Living Matter. Moscow Publ., 1922. (In Russ.).
10. Byvaltsev V., Belykh E., Panasenkov S., et al. Nanostructural Changes of Intervertebral Disc after Diode Laser Ablation. World Neurosurgery. 2012;77;1:6-7.
11. Skalnyy A.V., Rudakov I.A. Bioelementy v Meditsine = Bioelements in Medicine. Moscow, Oniks 21 vek, Mir Publ., 2004. 272 p. (In Russ.).
12. Babenko G.A., Reshetkina A.P. Primeneniye Mikroelementov v Meditsine = The Use of Trace Elements in Medicine. Kiev Publ., 1971. 311 p. (In Russ.).
13. Mednis I.V. Gamma-Izlucheniye Radionuklidov, Primenyayemykh v Neytронно-Aktivatsionnom Analize = Gamma Radiation of Radionuclides Used in Neutron Activation Analysis. Directory. Riga, Zinatne Publ., 1987. 212 p. (In Russ.).
14. Podkolzin A.A., Dontsov V.I. Immunitet i Mikroelementy = Immunity and Microelements. Moscow Publ., 1994. 144 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.07.2021. Принята к публикации: 05.09.2021.

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: 17.07.2021. Accepted for publication: 05.09.2021

О.К. Курпешев¹, Я. Ван дер Зее²

ГИПЕРТЕРМИЯ В КОНСЕРВАТИВНОМ И ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. ЧАСТЬ 1. ЛОКО-РЕГИОНАРНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

¹Сибирский научно-исследовательский институт гипертермии, Новосибирск
²Эразмусский Медицинский Центр, Университетский Медицинский Центр Роттердама,
 Отдел Радиационной Онкологии, Отделение Гипертермии, Роттердам, Нидерланды
 Контактное лицо: Оразакмет Керимбаевич Курпешев, e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Проведен анализ результатов консервативного и паллиативного лечения онкологических больных с использованием локорегионарной гипертермии (ЛРГТ) самостоятельно или в комбинации с различными методами противоопухолевой терапии. Полученные данные показали, что ЛРГТ значительно повышает непосредственные результаты лучевой и/или химиотерапии, оказывает выраженный паллиативный эффект, в ряде случаев обеспечивает длительный локальный контроль. У некурабельных пациентов, исчерпавших «лимит» лучевой и/или химиотерапии, его использование с паллиативной целью возможно и в монорежиме.

СОКРАЩЕНИЯ

БРВ	– безрецидивная выживаемость	ОСВ	– опухолеспецифическая выживаемость
ВББ	– выживаемость без болезни	ПО	– полный ответ
ВБП	– выживаемость без прогрессирования	ПЭ	– паллиативный эффект
Г	– гемцитабин	РМЖ	– рак молочной железы
ГТ	– гипертермия	РПЖ	– рак поджелудочной железы
КЭ	– клинический эффект	СМТ	– саркома мягких тканей
ЛК	– локальный контроль	СОД	– суммарная очаговая доза
ЛРГТ	– локо-регионарная ГТ	Ст	– стабилизация
ЛРК	– локо-регионарный контроль	ТЛТ	– термолучевая терапия
ЛТ	– лучевая терапия	ТХТ	– термохимиотерапия
МВДП	– медиана времени до прогрессирования	ТХЛТ	– термохимиолучевая терапия
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость	Фр	– фракция
МОВ	– медиана ОВ	ХТ	– химиотерапия
МТС	– метастазирование	ХЛТ	– химиолучевая терапия
ОВ	– общая выживаемость	ЦП	– цисплатин
ОВББ	– ОВ без болезни	ЧБПБК	– число больных проживших без колостомы
ОО	– объективный ответ	ЧО	– частичный ответ
ОС	– остеогенная саркома		

Ключевые слова: локо-регионарная гипертермия, консервативная терапия, паллиативная терапия, термохимиотерапия, термолучевая терапия, обзор

Для цитирования: Курпешев О.К., Ван дер Зее Я. Гипертермия в консервативном и паллиативном лечении онкологических больных. Часть 1. Локо-регионарная гипертермия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67. №1. С. 87–98. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-87-98

Hyperthermic Methods in Conservative and Palliative Treatment of Oncological Patients. Part 1. Loco-Regional Hyperthermia

О.К. Kurpeshev¹, J. Van Der Zee²¹Siberian Scientific Research Institute of Hyperthermia, Novosibirsk, Russia.²Erasmus Medical Centre, Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands

Contact person: Orazakhmet Kerimbaevich Kurpeshev, e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

CONTENTS

The analysis of the results of conservative and palliative treatment of cancer patients with the use of loco-regional hyperthermia (LRHT) alone or in combination with various methods of anticancer therapy was carried out. The data obtained showed that LRHT significantly increases the immediate results of radiation and / or chemotherapy, has a pronounced palliative effect, and in some cases provides long-term local control. In incurable patients who have exhausted the "limit" of chemotherapy and / or radiation therapy, its use for palliative purposes is also possible in mono-mode.

ABBREVIATIONS

BrCa – breast cancer	LRC – loco-regional control	OvCa – ovarian cancer
CE – clinical effect	LPFS – local progression free survival	PCa – pancreatic cancer
CeCa – cervical cancer	LRFS – local relapse-free survival	PR – partial response
CP – cisplatin	LRHT – loco-regional HT	PFS – progression free survival
CR – complete response	MDR – multi drug resistance	RFS – relapse-free survival
CRCa – colorectal cancer	MIC – muscular invasive cancer	RT – radiation therapy
CRT – chemoradiotherapy	MNIC – muscular non-invasive cancer	STS – soft tissue sarcoma
CT – chemotherapy	Mns – months	St – stabilization
DFS – disease free survival	MOS – median OS	SWC – survival without a colostomy
DSS – disease-specific survival	MTBP – median time before to progression	TCT – thermochemotherapy
Fr – fraction	MTS – metastases	TCRT – thermochemoradiotherapy
G – gemcitabine	NSCLC – non-small cell lung Ca	TRT – thermoradiation therapy
HT – hyperthermia	OR – objective response	TTD – tumor total dose
LA – locally advanced	OS – overall survival	Yr(s) – Year(s)
LC – local control	OsSa – osteogenic sarcoma	

Keywords: review, loco-regional hyperthermia, conservative therapy, palliative therapy, thermochemotherapy, thermoradiation therapy

For citation: Kurpeshev OK, Van Der Zee J. Hyperthermic Methods in Conservative and Palliative Treatment of Oncological Patients. Part 1. Loco-Regional Hyperthermia. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):87–98. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-87-98

Введение

В связи с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по раку во всех странах, разработка эффективных методов консервативного и паллиативного лечения онкологических больных остается одним из важных направлений в онкологии. За 10 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире (2007–2017 гг.) выросла на 33 %, в России (2008–2018 гг.) – на 23,1 % [1, 2]. Высокая смертность в основном связана с поздней диагностикой и обращаемостью больных. В 2018 г. в России III–IV ст. злокачественного процесса установлены у 38,5% первичных пациентов: III ст. – у 18,2 %, IV ст. – 20,3 %. В этой связи радикальное лечение, в зависимости от локализаций опухоли, не получили от 11,5 % до 79,1 % (в среднем 31,6 %) больных и в течение года умерли от 0,5 до 66,9 % (в среднем 22,2 %). Не лучше обстоят статистика и по отдаленным результатам лечения. В России доля пациентов, состоявших на учете в 2018 г., с установленным диагнозом 5 и более лет назад, в среднем составила 54,4 % (33,1–76,3 %), то есть 45,6 % (24–67 %) не дожили до этого срока [1]. В США 5-летняя смертность, за 2012–2016 гг., в среднем равнялась 33–33,6 % [3, 4]. Основной причиной смерти больных после лечения являются рецидивы опухоли и/или развитие метастазов (МТС), которые как правило трудно поддаются лучевой (ЛТ) и лекарственной терапии. Как показала практика, простое увеличение суммарной очаговой дозы (СОД) ЛТ не приводит к существенному повышению её эффективности, особенно, при радиорезистентных опухолях. Из основ клинической радиобиологии известно, что при СОД 60–80 Гр на опухоль, на кривой «доза-эффект» начинается плато и на передний план выступает повреждение нормальных тканей [5]. Новые технологии в химиотерапии (ХТ) больных с со-

лидными новообразованиями, по мнению Орловой Р.В. и соавт. [6], не привели к существенному улучшению результатов лечения. Определенные успехи достигнуты при таргетной терапии, однако при запущенных стадиях заболевания её эффективность остается недостаточно высокой. Кроме того, ХТ и таргетная терапия оказывают выраженные токсические действия, особенно на организм ослабленных больных, а также индуцируют развитие в опухолевых клетках множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) [7–12]. Другим недостатком таргетных препаратов является их дороговизна. Многим пациентам это наносит тяжелую психологическую травму, что послужило причиной введения понятия – «финансовая токсичность» [12]. Проблема лечения таких больных связана не только с приобретенной резистентностью опухолей, но и наличием выраженных изменений в нормальных тканях и органах после ранее проведенной ЛТ и/или ХТ. В этой связи, возможности повторного лечения, с помощью стандартных методов весьма ограничены.

По данным экспериментальных и клинических исследований, одним из методов, повышающих радио- и лекарственную чувствительность опухолей, а также нивелирующих проявление МЛУ является гипертермия (ГТ) [13–19].

В обзоре проанализированы результаты применения ЛРГТ в консервативной и паллиативной противоопухолевой терапии онкологических больных.

Результаты противоопухолевой терапии с использованием ЛРГТ

В онкологии под ГТ понимают нагрев опухоли в диапазоне 39–45(46) °C в течение 30–120 мин и более с целью усиления действия лучевой, лекарственной, иммунно- и

INTRODUCTION

Due to the unfavorable epidemiological situation of cancer throughout the world, the development of effective methods of conservative and palliative treatment of cancer patients remains one of the important directions in oncology. According to statistics, over 10 years, the incidence of malignant neoplasms in the world (2007–2017) increased by 33 %, in Russia (2008–2018) - by 23.1 % [1, 2]. The high mortality rate is mainly associated with late diagnosis and treatment of patients. In 2018, in Russia, 38.5 % of primary patients were diagnosed with stage III–IV disease: 18.2 % – III st., 20.3 % – IV st. In this regard, 11.5 % to 79.1 % (average 31.6 %) of patients did not receive radical treatment, depending on the location of the tumor, and 0.5 to 66.9 % (average 22.2 %) died within a year. Statistics on long-term results of treatment are no better. In Russia, the proportion of patients registered in 2018 with a diagnosis established 5 or more years ago was 54.4 % (33.1–76.3 %), meaning that 45.6 % (24–67%) had died within 5 years [1]. In the USA, the 5-year mortality rate for 2012–2016 averaged 33–33.6 % [3, 4]. The main cause of death of patients after treatment is tumor recurrence and / or the development of metastases (MTS), which, as a rule, are difficult to respond to radiation (RT) and drug therapy. As practice has shown, a simple increase in the total tumor dose (TTD) of RT does not lead to a significant increase in its effectiveness, especially on radioresistant tumors. From the fundamentals of clinical radiobiology, it is known that when TTD is 60–80 Gy, a plateau begins on the dose-effect curve and damage to normal tissues comes to the fore [5]. From this it follows that with an increase in the dose of radiation, one should not expect a significant improvement in the results of RT, especially with radioresistant tumors. New technolo-

gies in chemotherapy (CT) did not bring significant success in solid neoplasms [6]. Some success has been achieved with targeted therapy, but in advanced stages of the disease, its effectiveness remains insufficiently high. In addition, CT and targeted therapy have pronounced toxic effects, especially on weakened patients, and also induce the development of multidrug resistance (MDR) in tumor cells [7–12]. Another disadvantage of targeted drugs is their high cost. For many patients, this high cost causes severe psychological trauma, which was the reason for introducing the concept of “financial toxicity” [12]. The problem of treating such patients is associated not only with the acquired resistance of tumors, after previously applied RT and/or CT, but also with the presence of pronounced changes in normal tissues and organs. In this regard, the possibilities for retreatment using standard methods are very limited. Thus, improving the effectiveness of CT and RT, which are the leading components of conservative and palliative treatment of patients with advanced tumor processes, is an important task in oncology.

According to experimental and clinical studies, one of the methods that increase the radio and drug sensitivity of tumors, as well as counteracts the manifestation of MDR, is hyperthermia (HT) [13–19].

This review analyzes the results of the application of LRHT in conservative and palliative antitumor therapy of cancer patients.

Results of antitumor therapy with LRHT

In oncology, HT is understood as heating a tumor in the range of 39–45 (46) °C for 30–120 minutes or more in order to enhance the effect of radiation, drug, immune and hormone therapy. The first results of the use of LRHT in clinical on-

гормонотерапии. Первые итоги применения ЛРГТ в клинической онкологии и более подробная характеристика различных способов ГТ представлены в ряде обзорных статей [15, 19, 20]. За последние десятилетия значительно глубже изучены механизмы взаимодействия ГТ с радиацией и лекарственными препаратами, а также улучшилось аппаратное обеспечение. Проведено множество нерандомизированных и рандомизированных исследований, которые показали, что ЛРГТ значительно повышает результаты консервативной и паллиативной противоопухолевой терапии.

I. Нерандомизированные исследования

В табл. 1 представлены результаты применения ЛРГТ, в комбинации с ЛТ и ХТ в ряде нерандомизированных исследований в основном у больных с местно-распространенными (МР) опухолями. Из таблицы следует, что несмотря на разнообразие методик лечения и характеристик опухолей, были получены достаточно высокие результаты термолучевой терапии (ТЛТ), термохимиотерапии (ТХТ) и термохимиолучевой терапии (ТХЛТ). Клинический эффект (КЭ) наблюдали в среднем у 93 % (85–100 %) больных, объективный ответ (ОО) – 73 % (44–96 %), из них полный ответ (ПО) – у 37 % (6–92 %) [21–29, 31–37]. Как правило, использование ЛРГТ, в комбинации с другими методами лечения, а иногда и в монорежиме, сопровождалась и паллиативным эффектом (ПЭ): уменьшением боли, улучшением общего состояния пациентов с продолжительностью от нескольких недель до месяцев. ПЭ имел место и при стабилизации (Ст) роста опухоли. В ряде исследований: раке гортани, пищевода, молочной железы (РМЖ), шейки матки (РШМ) и прямой кишки были получены высокие отдаленные результаты лечения оцененные по локальному контролю (ЛК), общей (ОВ)

и/или опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) [21–29, 34]. И самое главное, повторная ЛТ с ЛРГТ, не приводило к развитию тяжелых ранних и поздних лучевых реакции и повреждений.

Notter M. et al. [28] представили весьма интересные данные по результатам ТЛТ больных рецидивом РМЖ. Авторы проанализировали эффективность метода у 201 пациентки в зависимости от распространенности рецидива. Лечение проводили в течение 2009–2019 гг в 5 клиниках Европы (2 клиники Швейцарии и 3 – Германии). Больные были как с первыми так и повторными рецидивами (от 2 до 11) после ранее проведенной ЛТ в СОД от 20 до 139 Гр (в среднем 60 Гр). Как известно, локальные рецидивы РМЖ проявляются в виде одиночных или множественных узлов, в ряде случаев диффузным поражением кожи и лимфангитом сопровождаемые изъязвлением и кровоточивостью. Поэтому, у этой категории больных затруднен не только выбор эффективного метода лечения, но и объективная оценка полученных результатов. В этой связи авторы предложили новую классификацию местно рецидивирующего РМЖ. По выраженности и распространенности он был разделен на 5 классов (0–IV). К нулевому классу отнесена поражение выявляемая микроскопически, I классу – солитарная опухоль размерами ≤ 10 см или одностороннее диффузное поражение на площади ≤ 100 см², II классу – одностороннее диффузное поражение на площади > 100 см², не переходящее срединные грудинную и подмышечную линии, ключицу и нижний край подреберья, III классу – одностороннее или двустороннее поражение передней грудной стенки без или с переходом на брюшную стенку, IV классу – как при классе III, но с распространением на спину. Площадь распространения опухолевого процесса у данных больных в среднем составила 555 см² (12–4200

colony and a more detailed description of various methods of HT are presented in a number of review articles [15, 19, 20]. Despite the fact that in these studies the methods of heating at various hyperthermic plans and treatment regimens were mainly under development, the prospects of using the method were shown. Over the past decades, the mechanisms of the interaction of HT with radiation and drugs have been studied much more deeply, and the hardware has also improved. There have been many nonrandomized and randomized studies that have shown that LRHT significantly increases the results of conservative and palliative anticancer therapy.

I. Results of nonrandomized studies

For the treatment of patients, various combinations of LHRT with RT and / or CT were used and clinical trials were carried out both with and without control groups (table 1). The studies were carried out mainly on patients with locally advanced (LA) tumors. From this table it follows that despite the variety of treatment methods and the tumor characteristics, the results indicate a high contribution of LRHT to the effectiveness of RT and CRT. The clinical effect (CE) was observed on average in 93 % (85–100 %) of patients, an objective response (OR) in 73 % (44–96 %), of which a complete response (CR) in 37 % (6–92 %) [21–29, 31–37]. As a rule, the use of LRHT, in combination with other methods of treatment, and sometimes in mono-mode, was accompanied by a palliative effect (PE): a decrease in pain, an improvement in the general condition of patients with a duration of several weeks to months. A palliative effect (PE) also occurred during tumor growth stabilization (St). In a number of studies, with cancer of the larynx, esophagus, breast (BrCa), cervix (CeCa) and rectum, satisfactory

long-term treatment results were obtained: local control (LC), overall survival (OS) and / or diseases-specific survival (DSS) [21–29, 34]. In this case, repeated RT or/ and CT with LRHT does not lead to the development of severe acute and late radiation damage.

Notter M. et al. [28] presented very interesting data on the results of TRT in patients with recurrent breast cancer. The authors analyzed the effectiveness of the method in 201 patients, depending on the prevalence of relapse. The treatment was carried out during 2009–2019 in 5 clinics in Europe (2 clinics in Switzerland and 3 Germany). Patients had both the first and repeated (from 2 to 11) relapses after a previous RT in TTD from 20 to 139 Gy (on average 60 Gy). The average lesion area, measured in 142 patients, was 555 (12–4200) cm². In terms of severity and prevalence, they were divided into 5 classes (0–IV). A lesion that can be detected microscopically is assigned to the zero grade, class I – ipsilateral chest wall, maximal diameter ≤ 10 cm or continuous tumor area ≤ 100 cm², class II – ipsilateral chest wall, in the area > 100 cm², not surpassing midsternal and midaxillary line, clavicle and lower costal margin, class III – chest wall and supraclavicular fossa and/or contralateral chest wall or breast and/or abdominal wall, class IV – class III + extension on the back (cancer en cuirasse). In 31 (15 %) patients, relapse was registered as class 0, in the remaining 170 (85 %) – grade I–IV. Tumor ulcers were recorded in 70 (35 %) patients. Repeated radiotherapy with LRHT (42.5–43 °C on the skin surface) was performed in a hypofractionated mode (4 Gy per week), in TTD 4–28 Gy, in the majority 20 Gy (77 patients). In the group as a whole, the median OS was 24 months, the 25th percentile ~ 59 months. In general, in the group, out of 170 measured tumors, CR was obtained in 73 (43 %), PR – in 88 (52 %)

Таблица 1

Результаты нерандомизированных исследований без контрольной группы

Ист.	Диагноз	n	Лечение	Критерий оценки	Результаты
21	Рак гортани, T ₃ N ₀ M ₀	25	ХЛТ + ЛРГТ. ЛТ: СОД 70 Гр. ХТ: Цисплатин (Цп)	ПО, % БРВ – 5 л, %	92 100
22	Рак пищевода, III-IV ст.	78	ХЛТ + ЛРГТ. ЛТ: СОД 60-66 Гр. ХТ: 5-ФУ, Цп.	КЭ, %: ПО / ЧО / Ст, % ОВ: 1 / 2 / 3 г, %	100 40 / 56 / 4 68 / 41 / 33
23	Персистирующий РМЖ*	78	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: 4Гр / 8 фракций (фр.)	ОВ – 3 г, % ЛК – 3 г / 5 л, %	66 78 / 65
24	Рецидив РМЖ	414	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: 4 Гр / 8 или 3 Гр / 12 фр.	КЭ, % ЛК – 3 г, %	86 25
25	Рецидив РМЖ	196	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: 4 Гр / 8 или 3 Гр / 12 фр.	КЭ, %: ПО / ЧО / Ст, % ЛК – 1 г, %	94 30 / 42 / 22 24
26	Рецидивы РМЖ*	198	ЛТ+ЛРГТ. ЛТ: 4Гр/8 или 3Гр/12 фр.	ЛК – 3 г, % ЛК – 5 л, %	83 78
27	Рецидив РМЖ	248	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: 4 Гр/8 фр.	ЛК – 1 / 3 / 5 л, % ОВ – 5 / 10 л, %	66 / 40 / 39 18 / 10
28	Рецидив РМЖ	201	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: 4Гр/5 фр.	КЭ, %: ПО / ЧО / Ст, % ЛК для больных с ПО – 5 л, %	99 43 / 52 / 4 50-90
29	Рецидивы РМЖ после реконструктивных операции: 1 п/гр – с макроскопическими опухолями, 2 п/гр – с субклиническими опухолями	36 15 21	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: 4 Гр/8 фр.	1 п/гр: ОО, % 2 п/гр: ОО, % ЛК в целом: 1 / 3 / 5 л, % ОВ в целом: 1 / 3 / 5 л, %	80 92 83 / 74 / 69 83 / 63 / 46
31	Местно-распространенный РПЖ, IVA-IVB ст.	47	ЛРГТ – монорежим.	КЭ / ОО, % ОВ, мес ОВ без болезни, мес	85 / 2 17 6
32	Разные опухоли (обзор)	343	ЛРГТ – монорежим.	ОО / ПО / ЧО, %	51 / 13 / 38
33	Рецидивы РПЖ	47	ХТ + ЛРГТ. ХТ: Цп.	ОО / ПО / ЧО, %	55 / 6 / 49
34	РПЖ, IB-IVA	420	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: СОД 46-50,4 Гр. ХТ + ЛРГТ.	ЛК – 1 г / 5 л, % ОСВ – 1 г / 5 л, % ОО / ПО / ЧО, %	65 / 53 75 / 43 44 / 24 / 20
35	Рецидивы РЯ	41	ХТ: тиосульфат, Цп.	Медиана ОВ (МОВ) в целом, мес МОВ у больных с ПО, мес ОВ: 1 г / 3 г, %	30 35 87 / 30
36	Рецидив РПК	24	ХЛТ + ЛРГТ. ЛТ: СОД 30-45 Гр. ХТ: 5-ФУ.	МОВ без прогрессирования, мес Купирование боли, %	15 мес 70
37	Нерезектабельный КРР (первичный, рецидивный)	41	ЛТ + ЛРГТ ± ХТ. ЛТ: средняя СОД 56 Гр. ХТ: разные препараты.	ПО / ЧО / Ст, % Продолжительность ПЭ в группе, мес: при > 42,5 / < 42,5 °С, мес	22 / 37 / 24 7 мес 15 / 6 мес

Примечание: * после комбинированного лечения: операция + ЛТ ± ХТ.

Table 1

The results of a non-randomized study without a control group

Ref.	Diagnosis	n	Treatment	Evaluation criterion	Results
21	Laryngeal Cancer, T ₃ N ₀ M ₀	25	CRT + LRHT. RT: TTD 70 Gy. CT: cisplatin (CP)	CR, % Relapse-free surviving (RFS) – 5 years (yrs), %	92 100
22	Esophagus Ca, III-IV st.	78	CRT + LRHT. RT: TTD 60-66 Gy. CT: 5-FU, CP	CE, %: CR / PR / St, % OS: 1 / 2 / 3 yrs, %	100 40 / 56 / 4 68 / 41 / 33
23	Persistent BrCa*	78	RT+LRHT. RT: 4 Gy/8 fraction (fr.)	OS – 3 yrs, % LC – 3 / 5 yrs, %	66 78 / 65
24	Relapse BrCa	414	RT+LRHT. RT: 4 Gy/8 or 3 Gy/12 fr.	CE, % LC – 3 yrs, %	86 25
25	Relapse BrCa	196	RT + LRHT. RT: 4 Gy/8 or 3 Gy/12 fr.	CE, %: CR / PR / St, % LC – 1 year (yr), %	94 30 / 42 / 22 24
26	Relapse BrCa*	107	RT + LRHT. RT: 4 Gy/8 or 3 Gy/12 fr.	LC – 3 / 5 yrs, %	83 / 78
27	Relapse BrCa	248	RT + LRHT. RT: 4 Gy/8 fr.	LC – 1 / 3 / 5 yrs, % OS – 5/10 yrs, %	66 / 40 / 39 18 / 10
28	Relapse BrCa	201	RT+LRHT. RT: 4 Gy / 5 fr.	CE, %: CR / PR / St, % LC for CR – 5 yrs, %	99 43 / 52 / 4 50-90
29	Relapse BrCa after reconstructive surgery: 1 st s/gr – macroscopic tumors, 2 nd s/gr – subclinical tumors	36 15 21	RT + LRHT. RT: 4 Gy / 8 fr.	1 st s/gr: OR, % 2 nd s/gr: OR, % LC total: 1 / 3 / 5 yrs, % OS total: 1 / 3 / 5 yrs, %	80 92 83 / 74 / 69 83 / 63 / 46
31	PaCa, IVA-IVB st.	47	LRHT mono-mode	CE / OR, % OS, months (mns) Progression-free OS, mns	85 / 2 17 6
32	Different tumors (review)	343	LRHT mono-mode	OR / CR / PR, %	51 / 13 / 38
33	Relapses CeCa	47	CT + LRHT. CT: CP	OR / CR / PR, %	55 / 6 / 49
34	CeCa, IB-IVA st.	420	RT + LRHT. RT TTD: 46-50,4 Gy	LC – 1 / 5 years (yrs), % DSS – 1 / 5 yrs, %	65 / 53 75 / 43
35	Relapses OvCa	41	CT + LRHT. CT: tirosulphate, CP	OR / CR / PR, % Median OS (MOS) overall, mns MOS in patients with CR, mns	44 / 24 / 20 30 35
36	Relapses rectum cancer	24	CRT + LRHT. RT TTD: 30-45 Gy. CT: 5-FU	OS: 1 / 3 yrs, % MOS no progression, mns Frequency of pain relief, %	87 / 30 15 70
37	Unresectable CRCa (primary, recurrent)	41	In 35 patients with TRT, 6 – TCRT. RT, average TTD 56 Gy. CT: different drugs	CR / PR / St, % Duration of PE as a whole, mns: at > 42.5 / < 42.5 °C, mns	22 / 37 / 24 7 15 / 6

Note: * after combined treatment: surgery + RT ± CT.

см²). Повторную ЛТ с ЛРГТ проводили в гипофракционированном режиме (по 4 Гр в неделю), в СОД 4–28 Гр, в основном в 20 Гр (77 больных). Медиана общей выживаемости составила 24 мес, 25-й перцентиль ~ 59 мес. В целом в группе, из 170 измеряемых опухолей ПО получен в 73 (43 %), частичный ответ (ЧО) – в 88 (52 %) случаях. Естественно, частота ПО уменьшалась с увеличением площади поражения (табл. 2). У больных с ПО частота ЛК в течение жизни с нулевым классом ($n=21$) составила 68%, с I классом ($n=22$) – 77 %, II ($n=34$) – 62 %, III ($n=16$) – 69 %, IV ($n=1$) – 0 %. У пациенток с ЧО этот показатель равнялся 55 %, 43 %, 40 %, 52 % и 71 % соответственно. Частота развития острых лучевых реакции кожи в виде сухого шелушения составила 5 %, влажного эпидермита I ст. – 32 %, II ст. – 2 %, у одной (0,5 %) развился ожог кожи. Поздние лучевые повреждения развились у 56 (28 %) пациенток, в основном в виде гиперпигментации (26 %) и развитием новых очагов телеангиоэктазии (3 %). Таким образом, полученные авторами данные свидетельствуют о том, что повторная ЛТ с ЛРГТ может с успехом применяться для консервативного и паллиативного лечения больных с рецидивом РМЖ. При 0–II классах поражения этот метод позволяет получить высокие, III–IV – удовлетворительные клинические результаты, с вполне приемлемыми токсическими эффектами на нормальные ткани.

Таблица 2

Непосредственные результаты лечения больных рецидивом РМЖ [28]

Критерий оценки	Частота непосредственной реакции опухолей, %					
	Класс I ($n=29$)	Класс II ($n=56$)	Класс III ($n=44$)	Класс IV ($n=41$)	Лимфангит ($n=115$)	Изъязвление ($n=70$)
ПО	76	61	36	2	36	17
ЧО	24	36	61	83	59	74
Ст	–	3	2	10	3	6
Прогрессирование	–	–	2	5	2	3

cases. At the same time, the frequency of CR decreased with an increase in the lesion area (table 2). LC after CR during at grade 0 ($n=21$) was 68%, I ($n=22$) – 77 %, II ($n=34$) – 62%, III ($n=16$) – 69 %, in one patient with class IV lesion, a relapse developed. In patients with PR, it was 55%, 43%, 40%, 52% and 71%, respectively. Acute radiation reactions on the skin were limited to radio dermatitis 1st (32 %) or 2nd degree (2 %), as well as dry peeling – 5 %, and one (0.5 %) patient suffered a skin burn. Late radiation damage was observed in 56 (28 %) patients, including hyperpigmentation in 53 (26 %) and new foci of telangiectasia in 7 (3 %). Thus, the data obtained by the authors suggest that repeated radiotherapy with LRHT may well be used for conservative and palliative treatment of patients with locally advanced recurrence of BrCa. With lesion classes 0-II, this method allows to obtain high, and classes III-IV, satisfactory clinical results, with quite acceptable side effects on normal tissues.

Due to the fact that reconstructive operations are widely used in BrCa, it is important to study the effectiveness and consequences of TRT in the case of relapses in such patients. The only study devoted to this issue is the work of Linthorst M. et al. [29]. The analysis included 36 patients with 37 reconstructive operations on the mammary gland: 15 – transplantation of a split skin flap, 14 – latissimus dorsi, 1 – transverse musculoskeletal flap of the rectus ab-

Таблица 2

Immediately results depending on the prevalence of recurrent BrCa [28]

Evaluation criterion	The frequency of the immediately effects of tumors, %					
	Class I ($n=29$)	Class II ($n=56$)	Class III ($n=44$)	Class IV ($n=41$)	Lymphang ($n=115$)	Ulceration ($n=70$)
CR	76	61	36	2	36	17
PR	24	36	61	83	59	74
St	–	3	2	10	3	6
Progression	–	–	2	5	2	3

В связи с тем, что у больных РМЖ широко используются реконструктивные операции, важное значение приобретает изучение эффективности и последствия применения ЛТ в случае развития рецидивов у таких пациенток. Единственным в мире исследованием, посвященным этому вопросу, является работа Linthorst M. et al. [29]. В анализ включены 36 пациенток с 37 реконструктивными операциями на молочной железе: у 15 произведена пересадка расщепленного кожного лоскута, 14 – широчайшей мышцы спины, 1 – поперечного кожно-мышечного лоскута прямой мышцы живота, 1 – ромбовидного лоскута, 6 – комбинация трансплантатов и лоскутов. Повторная ЛТ с ЛРГТ, за исключением одной пациентки, проведена по 4 Гр два раза в неделю до СОД 32 Гр с 4-8 сеансами ГТ при продолжительности 30-60 мин. В результате, при медиане наблюдения 65 мес (22-188 мес) 3-х и 5-летний ЛК достигал 74 и 64 %, ОВ – 63 и 46 % соответственно. Острая токсичность диагностирована у 18 (49 %) пациенток, из которых у 4 (11 %) она оценена как III степени и троим из них потребовалось хирургическое лечение. Выраженные поздние лучевые повреждения развились в 2 (6 %) случаях. Авторы заключают, что у больных с рецидивами РМЖ и реконструктивными операциями на органе, повторная ЛТ в сочетании с ЛРГТ, является безопасным и эффективным методом лечения.

dominis, 1 – diamond-shaped flap, 6 – a combination of grafts and flaps. Repeated RT with LRHT, with the exception of one patient, was carried out with 4 Gy twice a week to an TTD of 32 Gy with 4 or 8 sessions of HT lasting 60 minutes. Of the 15 patients with a macroscopic tumor, 12 (80 %) were diagnosed with CR, and 3 – PR. Of 21 patients with subclinical disease, LC after 1 year was 83 %, after 3 years 74 %, and after 5 years 69 %. With a median follow-up of 65 months (22-188 months), 1-year OS in the group as a whole was 83 %, 3-year 63 %, and 5-year 46 %. Acute toxicity developed in 18 (49 %) patients, of which 4 (11 %) grade III of which three required surgical treatment. Expressed late radiation injuries developed in 2 (6 %) patients. The authors concluded that in patients with relapses of BrCa and reconstructive surgery on the organ, repeated radiotherapy in combination with LRHT is a safe and effective treatment method.

Roesch M. and Mueller-Huebenthal B. [30], based on the analysis of 9 works devoted to the study of the effectiveness of LRHT in pancreatic cancer (PCa), found that the method, when combined with traditional treatment regimens, can significantly improve the quality of life and increase the OS of patients. Yanai Y. et al. [31] believe that in patients with inoperable PCa (grade IVA-IVB), LRHT alone can stabilize local tumor growth and produce pro-

Roesch M. и Mueller-Huebenthal B. [30] на основе анализа 9 работ посвященных изучению эффективности ЛРГТ при раке поджелудочной железы (РПЖ), установили, что данный метод, в комбинации с традиционными схемами лечения может значительно улучшить качество жизни и увеличить ОВ больных. Yanai Y. et al. [31] считают, что у больных с неоперабельным РПЖ (IVA–IVB ст.) ЛРГТ и в самостоятельном виде может стабилизировать местный рост опухоли и оказать выраженный ПЭ. Hetzel F.W. и Mattiello J. [32] на основе анализа 14 работ, включающих 343 пациента с различными опухолями, пришли к выводу, что ЛРГТ в монорежиме можно использовать у больных, исчерпавших возможности традиционных методов противоопухолевой терапии. По обобщенным данным авторов, при данной методике лечения частота ОО опухолей в среднем составила 51 % (ПО – 13 %, ЧО – 38 %), общая продолжительность жизни – 17 мес, выживаемость без болезни – 6 мес. При этом не были отмечены выраженные токсические эффекты.

Весьма интересные данные представили Franckena M. et al. [33], при ТХТ (цисплатин (ЦП) 47 пациенток с рецидивами РШМ. У 37 (79 %) больных были первые рецидивы, у 10 (21 %) они развились второй или третий раз. Несмотря на отягощенный онкологический анамнез, ОО после ТХТ наблюдали у 55 % больных, из них у 3 (6 %) с ПО. У 8 пациенток авторы сравнили реакции отдаленных МТС с локализацией в парааортальных, медиастинальных лимфоузлах, печени, селезенке, костях и легких, попавших в зону нагрева и вне её. В МТС, попавших в зону нагрева, ЧО диагностирован у 4 (50 %) пациенток, а вне зоны, то есть подвергшиеся воздействию только ХТ, – у 1 (13 %).

В табл. 3 представлены результаты использования ЛРГТ при консервативной терапии в нерандомизированных иссле-

дованиях с контрольными группами больных. Исследования проведены в основном при МР и рецидивных опухолях.

В этих работах значимый вклад ЛРГТ в результаты ЛТ и ХЛТ установлен по непосредственным результатам лечения (ПО и ОО) у больных раком полости рта [38], яичника (РЯ) [40], МТС в печень [41] и, по ПЭ – при мелкоклеточном раке легких (НМРЛ) [42]. Значимо высокие отдаленные результаты лечения получены при раке полости рта, гортани, РПЖ, ануса, мочевого пузыря [38, 39, 43–45].

II. Рандомизированные исследования и мета-анализ

Результаты I–III фазы рандомизированных исследований и мета-анализа представлены в табл. 4.

Cho C. et al. [46] в рамках I–II фазы рандомизированных исследований, ЛРГТ с ХТ применили 45 больным канцероматозом брюшины без или с МТС в печень. У 16 диагностирован колоректальный рак (КРР), 17 – РЯ, 7 – рак желудка, 5 – панкреатобилиарный рак. Большинство пациентов с КРР (75%) получали ранее вторую линию ХТ, у всех больных РЯ опухоли были платино-резистентными. После завершения лечения клиническое и биохимическое улучшения отмечены у 76,9 % больных КРР, 66,5 % – РЯ, 58,3 % – панкреатобилиарным раком. Медиана выживаемости больных КРР и ОЯ составила около 12 мес, раком желудка и панкреатобилиарным раком – 7 мес. Ни в одном случае не были выявлены токсические эффекты тяжелой степени. Shen H. et al. [47] в рандомизированном исследовании II фазы на 80 больных с НМРЛ (ШВ–IV ст.) не выявили различий по непосредственной реакции опухоли между группами подвергшиеся ТХТ

nounced PE. Based on an analysis of 14 works including 343 patients with various tumors, Hetzel F.W. and Mattiello J. [32] came to the conclusion that LRHT in mono-mode can be used in patients who can no longer use traditional methods of anticancer therapy. According to the generalized data, the frequency of CR on averaged 51 %, of which CR in 13 %, and PR in 38 %, total life expectancy – 17 months, without disease – 6 months. At the same time, no pronounced toxic effects were noted.

Interesting data in patients with CeCa recurrence after TCT were obtained by Franckena M. et al. [33]. The authors presented data on the results of TCT (cisplatin (CP)) in 47 patients, despite the fact that in 10 (21 %) patients relapses developed a second or third time. OR was obtained in 26 patients (55 %), of which 3 (6 %) achieved a CR. A pronounced palliative effect, within 2-18 months, was achieved in 74 % of patients. In 8 patients, the authors compared the reactions of distant MTS with localization in paraaortic, mediastinal lymph nodes, liver, spleen, bones and lungs that got into the heating zone and outside it. In MTS located in the heated zone, a response was observed in 4 (50 %) patients, while it was observed outside the zone, that is without HT, in 1 (13 %).

Table 3 presents the results of the use of LRHT, in combination with other methods of antitumor therapy in non-randomized trials with control groups of patients. The studies were carried out mainly in MR and recurrent tumors.

In these studies, a significant contribution of LRHT to the results of RT and CRT was established by the direct results of treatment (CR and OR) in patients with oral cavity [38], ovarian cancer (OvCa) [40], MTS in the liver [41] and, according to PE, in non-small cell lung cancer

(NSCLC) [42]. Significantly high long-term results of treatment were obtained in cancer of the oral cavity, larynx, prostate cancer, anus, and bladder [38, 39, 43, 44, 45].

II. Results of randomized trials and meta-analyses

The results of randomized studies and meta-analysis are presented in table 4, which results we discuss here in more detail.

Cho C. et al. [46] used LRT with chemotherapy in 45 patients with peritoneal carcinomatosis (with or without liver MTS): 16 were diagnosed with colorectal cancer (CRC), 17 – OC, 7 – stomach cancer, 5 – pancreatobiliary cancer. Most CRCa patients received second-line CT and all OvCa – were platinum resistant. After completion of treatment, clinical and biochemical improvements were noted in 76.9 % of patients with CRCa, 66.5 % – OvCa, 58.3 % – pancreatobiliary cancer. The median survival rate for patients with CRCa and OvCa was about 12 months, for gastric cancer and pancreatobiliary cancer – 7 months. The frequency of development of toxic effects in the two groups did not significantly differ. Shen H. et al. [47] in a randomized phase II study in patients with stages ШВ–IV NSCLC (n = 80), found no differences in the immediately response of tumors in the group with TCT and only CT (gemcitabine (G), CP). However, the authors noted a significant increase in the quality of life of patients in the study group, the criteria of which were: reduction of pain, reduction in the dose of analgesics, improvement in general status, weight gain.

In the world, until 2017, phase III randomized trials on HT in oncology were published in 54 papers, of which 33 were used in conservative and palliative therapy [48]. In 33 of them, the results of the use of LHRT in conservative

и только ХТ (гемцитабин (Г), ЦП). Тем не менее, было отмечено значимое повышение качества жизни пациентов в исследуемой группе, по таким критериям как уменьшение боли, снижение дозы анальгетиков, улучшение общего статуса, прибавление веса.

В мире, до 2017 г. данные III фазы рандомизированных исследований по ГТ в онкологии опубликованы в 54 работах, из которых в 33 ее использовали для консервативной и паллиативной терапии [48]. Значимое повышение результатов лечения было установлено в 23 (70 %) исследо-

ваниях. Причинами отсутствия эффекта от ГТ, авторы связывают с недостаточной дозой тепла и/или малой выборкой.

В 2018-2020 гг. опубликованы результаты еще четырех рандомизированных исследований III фазы, в которых были изучены сравнительные эффективности ТЛТ и ЛТ на МТС опухолей в кости, ТХТ и ХТ – на распространенный рак желудка, ТХЛТ и ХЛТ – на РШМ [49-52]. Chi M.S. et al [49] при ТЛТ МТС в кости, значимое улучшение результатов лечения, по сравнению с одной ЛТ, наблюдали

Таблица 3

Результаты нерадомизированных исследований с контрольными группами

Ист.	Диагноз	n	Лечение	Критерий оценки	Результаты, %		P
					ГТ+	ГТ-	
38	MP рак полости рта, T ₃₋₄ N ₀₋₃ M ₀	67	ЛРГТ ± ЛТ ЛТ: СОД 52-56 Гр.	ПО ЛК / ЛРК – 5 л	59 39 / 36	29 23 / 20	0,034 < 0,05
39	Рак гортани, T ₃₋₄	58	ЛРГТ ± ЛТ (СОД 52-60Гр).	ЛК – 5 л: T3 / T4	88 / 72	58 / 25	< 0,05
40	РЯ, IIIA-IV ст	73	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: паклитаксел, Цп.	ОО Число больных в %: – с уменьшением асцита – с уменьшением боли, всего – с выраженным снижением боли – со снижением СА125 – с повышением качества жизни	83 75 78 28 83 67	43 30 54 11 51 27	< 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05
41	МТС КРР в печень	73	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: 5-ФУ.	ОО, %	53	30	0,04
42	НМРЛ	93	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: Гемцитабин (Г), Цп.	ПЭ Частота плеврита, %	87 81	53 40	0,001 0,0046
43	РПЖ, T ₂₋₄ N ₀₋₁ M ₀	13	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: Г ± 5ФУ.	ОВ – 1 г Медиана ОВ	80 15 мес	57 12 мес	0,021
44	Рак мочевого пузыря, pT _a , pT _{iss} , pT ₁ , pT ₂	285	(ТУР [^] + ХЛТ) ± ЛРГТ. ЛТ: СОД 55,8-59,4 Гр. ХТ: препараты платины.	МНИР*: ОВ/ОВББ [#] – 5 л МИР**: ОВ/ОВББ – 5 л Орган сохранен – 5 л	94 / 70 77 / 60 96	75 / 46 57 / 34 82	< 0,05 < 0,05 0,006
45	Рак анального канала, I-IV ст.	162	ХЛТ ± ЛРГТ. ЛТ: ДЛТ + брахитерапия. ХТ: 5-FU, митомицин С.	ОВ – 5 л ОВББ – 5 л ОВ без рецидива – 5 л ЧБПБК [!] – 5 л	96 98 98 88	75 79 78 69	0,045 0,006 0,006 0,016

Примечание: [^]ТУР – трансуретральная резекция, *МНИР – мышечно неинвазивный рак, [#]ОВББ – общая выживаемость без болезни, **МИР – мышечно-инвазивный рак, [!]ЧБПБК – число больных проживших без колостомы в %.

antitumor therapy were studied. A significant contribution of LRHT to the short and long-term results of radiotherapy and / or chemotherapy was established in 23 (70 %) studies and was not detected in 10 (30 %). The reasons for the latter, the authors attribute to an insufficient dose of heat in the tumor and / or a small sample.

In 2018-2020 the results of four more phase III randomized studies were published, where the comparative efficacy of TRT and RT on MTS of various bone tumors, TCT and CT – advanced gastric cancer, TCRT and CRT – CeCa was studied [49-52]. Chi M.S. et al [49] used TRT for MTS in the bone, and found a significant improvement

in the results, compared with RT alone, for tumor response, the frequency of bone ossification and the quality of life of patients. The results also showed that in patients with pain, TRT has a pronounced palliative effect with quite acceptable levels of adverse reactions and complications. Pain during the LRHT procedure was noted in 48 % of patients; in the long-term follow-up, 4 (13.7 %) developed induration of the subcutaneous fat. Li G-X. et al. [50] in a randomized study of the effectiveness of CT (FOLFOX6) with LRHT in patients with st. IV gastric cancer, compared with CT, revealed a significant improvement in CE. While Fang H. et al. [51] in patients with III-IV st. gastric cancer have

Таблица 3

The results of a non-randomized study with control groups

Ref.	Diagnosis	n	Treatment	Evaluation criterion	Results, %		P
					HT+	HT-	
38	Oral cancer, T ₃₋₄ , N ₀₋₂ M ₀	67	RT ± LRHT. TTD 52-56 Гр	CR LC / LRC – 5 yrs	59 39 / 36	29 23/20	0,034 < 0,05
39	Laryngeal cancer, T ₃ N ₀ M ₀	58	RT ± LRHT. TTD 52-60 Гр	LC – 5 yrs: T3 / T4	88 / 72	58 / 25	< 0,05
40	OvCa, IIIA-IV st.	73	CT ± LRHT CT: PT + CP.	OR (tumor alleviation) Number of patients in % with: – a decrease in ascites – pain relief – a decrease in CA125 – an increase in the QL [!]	83 75 78 83 67	43 30 54 51 27	< 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05
41	MTS at CRCa in hepatic	73	CT ± LRHT. CT: 5-FU.	OR	53	30	0,04
42	NSCLC	93	CT ± LRHT CT: Gemcitabin (G), CP.	PE DFPE ^{!!}	87 81	53 40	0,001 0,0046
43	PaCa, T ₂₋₄ N ₀₋₁ M ₀	13	CT ± LRHT. CT: G ± 5-FU	OS – 1 yr Медиана OS	80 15 mns	57 12 mns	0,021
44	Bladder cancer, pT _a , pT _{iss} , pT ₁ , pT ₂	285	(TUR [^] + CRT) ± LRHT. RT [^] TTD 55,8-59,4 Gy. CT – platinum-based drugs	MNIC*: OS/DFS [†] – 5 yrs MIC**: OS/DFS – 5 yrs Organ saved – 5 yrs	94 / 70 77 / 60 96	75 / 46 57 / 34 82	< 0,05 < 0,05 0,006
45	Anus cancer, I-IV st.	162	CRT ± LRHT. Remote RT + brachytherapy. CT (5-FU, mitomicin C)	OS – 5 yrs DFS – 5 yrs RFS – 5 yrs SWC ^{###} – 5 yrs	96 98 98 88	75 79 78 69	0,045 0,006 0,006 0,016

Note: [!]QL – quality of life, ^{!!}DFPE – decrease in the frequency of pleural effusion (number of patients in %), [^]TUR – transurethral resection, *MNIC – muscular non-invasive cancer, [†]DFS – disease-free survival ^{**}MIC – muscular invasive cancer, ^{###}SWC – survival without a colostomy.

Таблица 4

Результаты рандомизированных исследований

Ист.	Диагноз	n	Лечение	Критерий оценки	Результаты		P
					ГТ+	ГТ-	
46	Канцероматоз брюшины: 1 п/гр. – КРР 2 п/гр. – РЯ 3 п/гр – рак желудка, поджелудочной железы и желчевыводящих путей	45	ХТ + ЛРГТ. ХТ: разные препараты.	ОВ для 1 п/гр – 3 г, %	22	–	–
				ОВ для 2 п/гр – 3 г, %	29	–	–
				ОВ для 3 п/гр – 1 г, %	25	–	–
				МОВ для 1 п/гр, мес	12	–	–
				МОВ для 2 п/гр, мес	12	–	–
47	НМРЛ	80	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: Г, Цп.	ОО, % Улучшение качества жизни, %	48 83	43 48	> 0,05 < 0,05
48	Обзор – результаты III фазы рандомизированных исследований (n=33)	3749	ЛТ ± ХТ ± ЛРГТ. ЛТ и ХТ – разные дозы и схемы лечения.	Рак обл. головы и шеи – 7 [#]	6 ^{<}	1 ^{>}	–
				Злокачественная глиома – 1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Рак пищевода – 1 [#]	1 ^{<}	0	–
				РМЖ – 1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Рак легких – 2 [#]	2 ^{<}	0	–
				Меланома – 1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Канцероматоз плевры – 1 [#]	1 ^{<}	0	–
				РШМ – 11 [#]	5 ^{<}	6 ^{>}	–
				Рак прямой кишки – 2 [#]	1 ^{<}	1 ^{>}	–
				МТС в печень – 1 [#]	0 ^{<}	1 ^{>}	–
49	МТС в кости	57	ЛТ ± ЛРГТ. ЛТ: 30 Гр (3 Гр /10 фр.).	Радиологический ОО, % ПО через 3 / 6 мес, % Частота оссификации, % МВДП*, дни	73 59 / 38 53 > 28**	25 32/7 16 28	0,014 < 0,05 < 0,05 < 0,001
50	Рак желудка, IV ст.	96	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: FOLFOX6.	КЭ, %	72	39	< 0,05
				Уменьшение боли, % ¹	95	63	< 0,05
51	Рак желудка, III-IV ст.	118	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: S-1 и оксалолатин.	КЭ, %	71	46	0,006
				Медиана ОВ, мес ОВ – 3 г, %	24 11	14 0	0,01 0,018
52	РШМ (IB-IVB ст.).	435	ХЛТ ± ЛРГТ. ЛТ: СОД 50 Гр. ХТ: ЦП, 5-ФУ.	ОВ в целом – 5 л, % ОВ при IIIA-IVB ст., %	82 73	72 60	< 0,05 > 0,05
54	Опухоли области головы и шеи (мета-анализ)	451	ЛТ ± ЛРГТ.	ПО, %	62	39	0,0001
55	РМЖ, первичные и рецидивы (мета-анализ)	2110	ЛТ ± ЛРГТ. СОД 36,7 ± 7,7 Гр.	ПО, %	60	38	0,0001
56	РШМ (мета-анализ)	427	ЛТ ± ЛРГТ. ЛТ разные СОД.	ПО	76	54	< 0,05
				ЛРК, %	67	44	< 0,05

Примечание: [#]количество проведенных исследований по данной локализации, [<]число работ в которых получен значимый вклад от ЛРГТ, [>]число работ в которых получен значимый вклад от ЛРГТ, *МВДП – медиана времени до прогрессирования, **эти сроки МВДП еще не наступила, ¹изменения числа больных с данными показателями в %

Table 4

Results of a randomized trial

Ref.	Diagnosis	n	Treatment	Evaluation criterion	Results		P
					HT+	HT-	
46	Peritoneal carcinomatosis: 1 st s/gr. - CRCa, 2 nd s/gr. - OvCa, 3 ^d s/gr - cancer of the stomach, pancreas and biliary tract	45	CT + LRHT. CT: different	OS for 1 st s/gr – 3 yrs, %	22	–	–
				OS for 2 nd s/gr – 3 yrs, %	29	–	–
				OS for 3 ^d s/gr – 1 year, %	25	–	–
				MOS for 1 st s/gr, mns	12	–	–
				MOS for 2 nd s/gr, mns	12	–	–
47	NSCLC	80	CT ± LRHT CT: G, CP	OR, % Improving the quality of life, %	48 83	43 48	> 0,05 < 0,05
48	Review of the results of the III phase of a randomized trial (33 works)	3749	RT ± CT ± LRHT RT and CT – different doses and treatment regimens	Head and neck Ca, n=7 [#]	6 ^{<}	1 ^{>}	–
				Malignant glioma, n=1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Esophageal cancer, n=1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Breast cancer, n=1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Lung cancer, n= 2 [#]	2 ^{<}	0	–
				Melanoma, n=1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Pleural carcinomatosis, n=1	1 ^{<}	0	–
				Cr Ca, n=11 [#]	5 ^{<}	6 ^{>}	–
				Rectal Ca, n=2 [#]	1 ^{<}	1 ^{>}	–
				MTS in the liver, n=1 [#]	0	1 ^{>}	–
49	MTS in bone	57	RT ± LRHT. RT: 30 Gy (3 Gy / 10 fr.)	Radiological OR, % CR for - 3 / 6 mns, % Ossification frequency, % MTBP*, days	73 59 / 38 53 > 28**	25 32 / 7 16 28	0,014 < 0,05 < 0,05 < 0,001
50	Gastric Ca, IV st.	96	CT ± LRHT CT: FOLFOX6	CE, %	72	39	< 0,05
				Pain reduction, % ¹	95	63	< 0,05
51	Gastric Ca, III-IV st.	118	CT ± LRHT CT: S-1, oxaloplatin	CE, %	71	46	0,006
				MOS, mns OS – 3 yrs, %	24 11	14 0	0,01 0,018
52	CeCa, IB-IVB st.	435	CRT ± LRHT. RT: 50 Gy, CT: CP, 5-FU.	OS in total – 5 yrs, % OS for IIIA-IVB st. – 5 yrs, %	82 73	72 60	< 0,05 > 0,05
54	Head and neck cancer (meta- analysis)	451	RT ± LRHT	CR, %	62	39	0,0001
55	BrCa, primary and relapses (meta- analysis)	2110	RT ± LRHT. RT at TTD 36,7±7,7 Gy	CR, %	60	38	0,0001
56	CeCa (meta-analysis)	427	RT ± LRHT	CR, %	76	54	< 0,05
				LRC, %	67	44	< 0,05

Note: [#]the number of studies conducted on this localization, [<]the number of works in which a significant contribution was received from the use of LRHT, [>]the number of works in which no significant contribution was received from the LRHT, *MTBP - median of time before progression, **MTBP has not yet come within these terms, ¹changes in the number of patients with these indicators in %.

по непосредственной реакции опухолей, частоте оссификации костей и качестве жизни больных. Также показано, что у больных с болевым синдромом, ТЛТ оказывает выраженный паллиативный эффект при вполне допустимых уровнях побочных реакции и осложнений. Боли во время процедуры ЛРГТ отмечали у 48 % больных, в более отдаленные сроки у 4 (13,7 %) развилась индукция подкожно-жировой клетчатки. Li G-X. et al. [50] при ТХТ (FOLFOX6) больных IV ст. рака желудка, по сравнению с ХТ, значимое улучшение результатов отметили только по КЭ. В то же время как Fang H. et al. [51] у пациентов с III-IV ст. рака желудка установили высокий вклад ЛРГТ в результаты ХТ (S-1, оксало-платин) как по непосредственному эффекту, так и 3-летней ОВ и её медиане. Частота развития токсических эффектов III-IV ст., со стороны гемопозитической системы (миелосупрессия), желудочно-кишечного тракта, почек, между группами значимо не различалась. Такие же результаты получили Wang Y. et al. [52] при изучении сравнительной эффективности консервативной ТХЛТ и ХЛТ у 435 пациентов РШМ (IB-IV ст.). Преимущество применения ЛРГТ авторы установили по 5-летней ОВ при IIB-IIIБ ст. заболевания. Частота и интенсивность развития острой и поздней токсичности в исследуемой и контрольной группах были почти одинаковы.

В настоящее время в Европе на больных РПЖ проводится III фаза рандомизированного исследования по адьювантной ТХТ (с гемцитобин и цисплатин) после R0-R1 резекции и начата II фаза исследования по неoadьювантной ТХЛТ (с гемцитобин). Обе исследования являются многоцентровыми, в них участвуют различные клиники Европы, в основном из Германии [53].

О значимом вкладе ЛРГТ в эффективность ЛТ и ХТ свидетельствуют данные мета-анализа результатов лечения больных МР и/или рецидивным раком органов головы и

шеи, пищевода, РМЖ и РШМ [54-58]. Baoning Q. et al [57] при мета-анализе 19 рандомизированных исследований включающих 1547 больных РШМ, показали, что частота ПО и одногодичная опухолеспецифическая выживаемость в группе с ТХЛТ значимо выше по сравнению с ХЛТ ($p < 0,00001$ $p = 0,03$ соответственно). При этом выраженность и частота токсических эффектов различались несущественно. Такие же высокие результаты ТХЛТ установили Hu Y. et al. [58] при мета-анализе 19 рандомизированных исследований по раку пищевода ($n = 1519$). После ТХЛТ, по сравнению с ХЛТ, значимо повышалась частота ПО опухолей ($p = 0,002$), также 1-, 2-, 3- и 5-летние ОВ ($p = 0,00001$, $0,002$, $0,00001$ и $0,04$ соответственно). В основной группе, по сравнению с контрольным, значимо снижалась частота развития рецидивов ($p = 0,0001$) и отдаленных МТС ($p = 0,003$). Кроме того, после ТХЛТ имело место тенденция к снижению частоты развития лучевых пневмонитов, хотя токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, крови и пищевода имели тенденцию к нарастанию.

Заключение

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что ЛРГТ в комбинации с ЛТ и/или ХТ позволяет получить выраженный непосредственный и ПЭ у больных с местно-распространенными, рецидивными и/или метастатическими опухолями, являющимися, как правило, радио- и химиорезистентными. Повышение эффективности ХТ или ХЛТ в комбинации с ЛРГТ у таких пациентов по всей видимости связано с подавляющим влиянием последнего на развитие множественной лекарственной устойчивости в опухолевых клетках [14, 59]. В ряде случаев данный метод обеспечивает длительный

established a high contribution of LRHT to the results of CT (S-1, oxaloplatin) both in terms of direct effect and 3-year OS and its median. The incidence of toxic effects of grade III-IV, from the hematopoietic system (myelosuppression), gastrointestinal tract, liver and kidneys, did not differ significantly between the groups. Wang Y. et al. [52] conducted a randomized study in 435 patients with CeCa (st. IB-IV) to study the comparative efficacy of conservative TCT ($n = 217$) and CRT ($n = 218$). Patients had mainly stage IIB (54-60 %) and IIIB (29-34 %), with the size of the primary tumor more than 4 cm (66-77 %). The authors showed a significant contribution of LRHT to the efficacy of CRT by the 5-year OS, while the frequency and intensity of the development of acute and late toxicity did not differ significantly between the groups.

Currently, in Europe, a phase III randomized trial on adjuvant TCT ((with gemcitobin and cisplatin) after R0-R1 resection is underway in patients with PaCa, and a phase II study on neoadjuvant TCRT ((with gemcitobin) has begun. Both studies are multicenter; they involve various clinics in Europe, mainly Germany [53].

Very important are the results of a meta-analysis of the results of TRT in patients with LA and / or recurrent cancer of the head and neck, BrCa and CeCa [54-58]. Baoning Q. et al [57], in a meta-analysis of 19 randomized trials involving 1547 patients with CeCa, found that the incidence of CR and 1-year tumor-specific survival in the group with TCRT were significantly higher compared to CRT ($p < 0.00001$ $p = 0.03$, respectively). Moreover, the severity and frequency of toxic effects did not differ significantly. Hu Y. et al. [58] in a meta-analysis of 19 randomized trials comparing efficacy in three groups (TCRT, CRT and RT) of patients with esophageal cancer ($n=1519$), found a sig-

nificant contribution of LRHT to the results of CRT. After TCRT, compared with CRT, there was a significant increase in the incidence of CR ($p = 0.002$), as well as 1-, 2-, 3-, and 5-year OS ($p = 0.00001$, 0.002 , 0.00001 and 0.04 , respectively). In addition, in the main group, compared with the control group, the incidence of relapses ($p = 0.0001$) and distant MTS ($p = 0.003$) significantly decreased. In addition, after TCRT, there was a tendency to decrease the incidence of radiation pneumonitis, although toxic reactions from the gastrointestinal tract, blood and esophagus tended to increase.

Conclusion

An analysis of the literature indicates that LRHT in combination with RT and / or CT results in high response rates and PE in patients with locally advanced, recurrent and / or metastatic tumors, which are, as a rule, radio and chemoresistant. The increase in the effectiveness of chemotherapy or chemotherapy in combination with LRHT in such patients is most likely associated with the suppressive effect of the latter on the development of multidrug resistance in tumor cells [14, 59].

In some cases, this method provides long-term local control. In incurable patients who have exhausted the "limit" of RT and CT, LRHT may be used in mono mode, although the Kadota fund consensus group did not recommend it in clinical practice because of the short duration of the effect [19]. The results of using LRHT depend on the correct choice of the hyperthermic device, the applicator(s) and especially the frequency of electromagnetic radiation [15, 19, 20].

In recent years, a number of other promising directions for the use of LRHT have begun, which expand the field of application of the method in conservative anticancer therapy,

локальный контроль. У некурабельных больных, исчерпавших «лимит» ЛТ и ХТ, возможно использование ЛРГТ в монорежиме, хотя консенсусная группа фонда Kadota, из-за кратковременности эффекта не рекомендовала её в клиническую практику [19]. Результаты применения ЛРГТ зависят от правильного выбора гипертермической установки, аппликатора(ов) и особенно от частоты электромагнитного излучения [15, 19, 20]. В последние годы начат ряд других перспективных направлений применения ЛРГТ, которые расширяют область применения метода в консервативной противоопухолевой терапии, а именно комбинация её с таргетными препаратами, магнитными наночастицами, термочувствительной липосомальной ХТ, в том числе с эмболизацией сосудов. Кроме того, появились данные о возможности использования ЛРГТ для экспрессии белков теплового шока

при изготовлении противоопухолевой вакцины на основе аутологичных дендритных клеток [60]. Необходимо также выделить некоторые другие особенности биологического действия ГТ на опухоли, обуславливающие перспективы применения метода в онкологии. Первое – ГТ повышает химио- и радиочувствительность стволовых клеток опухоли [60–62], которые в основном находятся в гипо- и аноксических зонах, являясь тем самым радио- и химиорезистентными и источником развития рецидива и метастазов. Второе – радиочастотную ГТ можно отнести к таргетной терапии, так как при таком способе нагрева уровень температуры в опухоли по сравнению с окружающей нормальной тканью, выше на 1–2 °С и более, и поэтому все биологические процессы, приводящие к терапевтическому эффекту, происходят преимущественно в клетках опухоли [63, 64].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена при равном участии авторов.

Поступила: 18.01.2020. Принята к публикации: 22.05.2021.

namely, its combination with targeted drugs, magnetic nanoparticles, thermosensitive liposomal CT, including vascular embolization. In addition, data appeared on the possibility of using LRHT for the expression of heat shock proteins in the production of an antitumor vaccine based on autologous dendritic cells [60]. It is also necessary to highlight some other features of the biological effect of HT on tumors, which determine the prospects for the use of the method in oncology. First, HT increases the chemo- and ra-

diosensitivity of tumor stem cells [60, 61, 62], which are mainly located in hypo- and anoxic zones, thereby being radio-resistant and chemoresistant and a source of relapse and metastases. The second – radiofrequency HT can be attributed to targeted therapy, since with this method of heating, the temperature level in the tumor, compared with the surrounding normal tissue, is higher by 1-2 °C or more, and therefore all biological processes leading to a therapeutic effect occur mainly in tumor cells [63, 64].

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. The article was prepared with equal participatib of authors.

Article received: 18.01.2020. Accepted for publication: 22.05.2021.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году (под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой). М.: МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019. 236 стр. <http://www.oncolgy.ru/service/statistics/> [The state of oncological assistance to the population of Russia in 2018 (edited by A. Kaprin, V.V. Starinsky and G.V. Petrova). Moscow: Herzen Moscow Research Institute – a branch of the Federal State Budget Scientific Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health. 2019. 236 pp. (In Russ.)]. <http://www.oncolgy.ru/service/statistics/>
2. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019. E1-E20. September 27. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2996>.
3. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson AB, Mariotto A, Lake AJ, Wilson R, Sherman RL, Anderson RN, Henley SJ, Kohler BA, Pemberton L, Feuer EJ, Weir HK. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival. *J. of the National Cancer Institute.* 2017;109(9):djx030. DOI: 10.1093/jnci/djx030.
4. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2016-2017. Atlanta: American Cancer Society, 2016. Inc. No.865016.
5. Nahum AE. Converting Dose Distributions into Tumour Control Probability Radiation Dose in Radiotherapy from Prescription to Delivery. IAEA, A-1400 Vienna, Austria. 1996: 27-40.
6. Орлова Р.В., Вайзьян Р.И., Иванова А.К., Тихонова Е.К., Зорина Е.Ю. Химиотерапия злокачественных опухолей: проблемы и перспективы // Вопросы онкологии. 2015. № 2(61). С. 244-251. [Orlova RV, Vaizyan RI, Ivanova AK, Tikhonova EK, Zorina EY. Chemotherapy of Malignant Tumors: Problems and Prospects. *Problems in Oncology.* 2015;61(2):244-51. (In Russ.)]
7. Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний (под ред. Н.И. Переводчиковой и В.А. Горбуновой). М.: Практическая медицина, 2011:425-446. [Poddubnaya IV, Oryol NF. Adverse Reactions and Complications of Antitumor Drug Therapy. Guidelines for the Chemotherapy of Tumor Diseases (ed. NI. Perevodchicova and VA. Gorbunova). Moscow. Practical medicine. 2011:425-46. (In Russ.)]
8. Чубенко ВА. Осложнения таргетной терапии // Практическая онкология. 2010. № 3(11). С. 192-202. [Chubenko VA. Complications of Targeted Therapy. *Practical Oncology.* 2010;11(3):192-202. (In Russ.)]
9. De Angelis CD, Fontanarosa PB. Prescription Drugs, Products Liability, and Preemption of Tort Litigation. *JAMA.* 2008;300(16):1939-41.
10. Ставровская А.А., Генс Г.П. Некоторые новые аспекты исследований множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток // Успехи молекулярной онкологии. 2014. № 1(1). С. 5-11. doi:10.17650/2313-805X.2014.1.1.5-11. [Stavrovskaya AA, Gens GP. Some New Aspects of Studies of Multidrug Resistance of Tumor Cells. *Advances in Molecular Oncology.* 2014;1(1):5-11. (In Russ.)]. DOI: 10.17650 / 2313-805X.2014.1.1.5-11.
11. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Pokataev И.А. 20 лет таргетной терапии солидных опухолей. Успехи и неудачи // Практическая онкология. 2018. № 3(19). С. 183-199. [Tryakin AA, Fedyanin MYu, Pokataev IA. 20 Years of Targeted Therapy of Solid Tumors. Success and Failure. *Practical Oncology.* 2018;19(3):183-99. (In Russ.)]
12. Zafar SY, Abernethy AP. Financial Toxicity, Part I: A New Name For A Growing Problem. *Oncology (Williston Park).* 2013;27(2):80-1.
13. Cheng Y, Weng S, Yu L, Zhu N, Yang M, Yuan Y. The Role of Hyperthermia in the Multidisciplinary Treatment of Malignant Tumors. *Integrative Cancer Therapies.* 2019;18:1-11. DOI 10.1177/1534735419876345.
14. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей. Часть 4. Экспериментальные основы и практические результаты применения общей гипертермии в лечении химиорезистентных опухолей // Российский онкологический журнал. 2003. № 3. С. 50-53. [Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YS, Berdov BA. Mechanisms of development and ways of overcoming the chemoresistance of tumors. Part 4. Experimental foundations and practical results of the use of general hyperthermia in the treatment of chemoresistant tumors. *Russian Journal of Oncology.* 2003;3:50-3. (In Russ.)]
15. Курпешев О.К., Ван дер Зее Я., Кавagnarо М. Гипертермия опухолей глубокой локализации: возможности ёмкостного метода // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(4):64-75. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-4-64-75. DOI: 10.12737 / 1024-6177-2019-64-4-64-75. [Kurpeshev OK, Van der Zee J, Kavagnarо M. Hyperthermia of Tumors of Deep Localization: Possibilities of the Capacitive Method. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(4):64-75. (In Russ.)]. DOI: 10.12737 / 1024-6177-2019-64-4-64-75]
16. 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>
17. Курпешев ОК. Закономерности радиосенсибилизирующего и повреждающего эффектов гипертермии на нормальные и опухолевые ткани. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Обнинск, 1989. 35 с. [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.)]
18. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Рожнов В.А., Гулидов И.А., Барышев В.В., Бужакова 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. С. 18-22. [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 Independent Conservative and Combined Treatment of Patients with Locally Advanced Cancer of the Larynx and Laryngopharynx. *Siberian J. Oncology.* 2007;1:18-22. (In Russ.)]
19. Van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 – Clinical Group Consensus. *Int J Hyperthermia.* 2008;24(2):111-22.
20. Курпешев О.К., van der Zee J. Локорегионарная гипертермия злокачественных опухолей – методики, термометрия, аппаратура // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. 5(62). С. 52-63. DOI: 10.12737/article_59f30321207ef4.88932385. [Kurpeshev OK, van der Zee J. Locoregional Hyperthermia of Malignant Tumors: Methods, Thermometry, Machines. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2017;62(5):52-63. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article_59f30321207ef4.88932385]
21. Kouloulis 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. PMID: PMC4035838.
22. Zhu H, Huo X, Chen L, Wang H, Yu H. Clinical Experience with Radio-Chemo- and Hyperthermotherapy Combined Trimodality on Locally Advanced Esophageal Cancer. *Molecular and Clinical Oncology.* 2013;1:1009-12. DOI: 10.3892/mco.2013.161.
23. Oldenberg S, van Os RM, Van Rij CM, Crezee J, van de Kamer JB, Rutgers E, Geijssen ED, Zum vörde sive vörding PJ, Koning CC, Van tienhoven G. Elective Re-Irradiation and Hyperthermia Following Resection of Persistent Locoregional Recurrent Breast Cancer: A Retrospective Study. *Int J Hyperthermia* 2010;26(2):136-44.
24. Oldenberg S, Griesdoorn V, van Os R, Kusumanto YH, Oei BS, Venselaar JL, Geijssen ED, Zum vörde sive vörding PJ, Koning CC, Van tienhoven G. Reirradiation and Hyperthermia for Irresectable Locoregional Recurrent Breast Cancer in Previously Irradiated Area: Size Matters. *Radiother Oncol.* 2015;117:223-28.
25. Oldenberg S, Rasch CRN, van Os R, Kusumanto YH, Oei BS, Venselaar JL, Heymans MW, ZumVörde Sive Vörding PJ, Crezee H, van Tienhoven G. Reirradiation + Hyperthermia for Recurrent Breast Cancer en Cuirasse. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2018;194:206-14. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1241-1247>.
26. Linthorst M, van Geel AN, Baaijens M, Ameziane A, Ghidey W, van Rhooon GC, van der Zee J. Re-Irradiation and Hyperthermia After Surgery for Breast Cancer. *Radiother. Oncol.* 2013;109:188-93.
27. Linthorst M, Baaijens M, Wiggeraad R, Creutzberg C, Ghidey W, van Rhooon GC, van der Zee J. Local Control Rate after the Combination of Reirradiation and Hyperthermia for Irresectable Recurrent Breast Cancer: Results in 248 Patients. *Radiother. Oncol.* 2015;117:217-22.
28. Nottter M, Thomsen AR, Nitsche M, Hermann RM, Wol HA, Habl G, Münch K, Grosu A-L, Vaupel P. Combined wIRA-Hyperthermia and Hypofractionated Re-Irradiation in the Treatment of Locally Recurrent Breast Cancer: Evaluation of Therapeutic Outcome Based on a Novel Size Classification. *Cancers.* 2020;12(3):606-20. DOI: 10.3390/cancers12030606.
29. Linthorst M, van Rhooon GC, van Geel AN, Baaijens M, Ghidey W, Broekmeyer-Reurink MP, van der Zee J. The Tolerance of Reirradiation and Hyperthermia in Breast Cancer patients with reconstructions. *Int. J. Hyperthermia.* 2012;28(3):267-77. DOI: 10.3109/02656736.2012.663951.
30. Roesch M, Mueller-Huebenthal B. Review: The Role of Hyperthermia in Treating Pancreatic Tumors. *Indian J Surg Oncol.* 2015 March; 6(1):75-81. DOI: 10.1007/s13193-014-0316-5.
31. Yanai Y, Yasoshima T, Fukui R, Shishido T, Ezoe E, Furuta Y, Morosawa H, Miya Y, Sato Y, Kondo M. Retrospective Analysis of Hyperthermia Therapy Y. in 47 case of Unresectable Pancreatic Cancer. The 6th Asian Congress of Hyperthermic Oncology & The 31st Japanese Congress of Thermal Medicine at Fukui City, Japan. September 5 (Fri.) – 6 (Sat.). 2014:146. Абстракт GSI10.
32. Hetzel FW, Mattiello J. Interactions of Hyperthermia with Other Modal-

- ities. Medical Physics Monograph. Biological, Physical and Clinical Aspects of Hyperthermia (editors: Paliwal BR, Hetzel FW, Dewhirst MW). Am. Inst. Phys. 1987;16:30–56 (cit. according to [16]).
33. Franckena M, De Wit R, Ansink AC, Notenboom A, Canters RAM, Fatehi D, Van Rhooen GC, Van Der Zee J. Weekly Systemic Cisplatin Plus Locoregional Hyperthermia: An Effective Treatment for Patients with Recurrent Cervical Carcinoma in a Previously Irradiated Area. *Int J Hyperthermia*. 2007;23:443–50. DOI: 10.1080/02656730701549359.
 34. Franckena M, Fatehi D, de Bruijne M, Canters RAM, van Norden Y, Mens JW, Van Rhooen GC, Van Der Zee J. Hyperthermia Dose-Effect Relationship in 420 Patients with Cervical Cancer Treated with Combined Radiotherapy and Hyperthermia. *Eur J Cancer*. 2009;45(11):1969–78. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.03.009.
 35. Jones E, Secord AA, Prosnitz LR, Samulski TV, Oleson JR, Berchuck A, Clarke-Pearson D, Soper J, Dewhirst MW, Vujaskovic Z. Intra-Peritoneal Cisplatin and Whole Abdomen Hyperthermia for Relapsed Ovarian Carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2006;22(2):161–72. DOI: 10.1080/02656730500515270.
 36. Milani V, Pazos M, Issels RD, Rahman S, Tschoep K, Schaffer P, Wilkowski R, Duehmk E, Schaffer M. Radiochemotherapy in Combination with Regional Hyperthermia in Preirradiated Patients with Recurrent Rectal Cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2008;184(3):163–68. DOI: 10.1007/s00066-008-1731-8.
 37. Ohguri T, Imada H, Kato F, Yahara K, Morioka T, Nakano K, Korogi Y. Radiotherapy with 8 MHz Radiofrequency-Capacitive Regional Hyperthermia for Pain Relief of Unresectable and Recurrent Colorectal Cancer. *Int J Hyperthermia*. 2006;22(1):1–14.
 38. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., Максимов С.А. Комбинированное лечение больных раком полости рта с использованием "условно-динамического" режима фракционирования лучевой терапии и локо-регионарной гипертермии // Сибирское медицинское обозрение. 2011. 1(67). С. 80–84. DOI: 10.1080/02656730500381152. [Kurpeshev OK, Mardynsky YS, Maksimov SA. Combined Treatment of Patients with Oral Cancer Using the "Conditionally Dynamic" Mode of Fractionation of Radiation Therapy and Loco-Regional Hyperthermia. *Siberian Medical Review*. 2011;67(1):80–4. (In Russ.). DOI: 10.1080/02656730500381152]
 39. Курпешев О.К., Андреев В.Г., Панкратов В.А., Гулидов И.А., Орлова А.В. Сравнительные результаты консервативной химиолучевой и термохимиолучевой терапии местнораспространенного рака гортани // Вопросы онкологии. 2014 № 5(60). С. 602–606. [Kurpeshev OK, Andreev VG, Pankratov VA, Gulidov IA, Orlova AV. Comparative Results of Conservative Chemoradiation and Thermochemoradiotherapy of Locally Advanced Laryngeal Cancer. *Problems in Oncology*. 2014;60(5):602–6. (In Russ.).]
 40. Li Z, Sun Q, Huang X, Zhang J, Hao J, Li Y, Zhang S. The Efficacy of Radiofrequency Hyperthermia Combined with Chemotherapy in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer. *Open Med*. 2018;13:83–9. <https://doi.org/10.1515/med-2018-0013>.
 41. Курпешев О.К., Флоровская Н.Ю., Лебедева Т.В. Результаты паллиативной термохимиотерапии метастазов колоректального рака в печень // Вопросы онкологии. 2016. № 1(62). С. 85–90. [Kurpeshev OK, Florovskaya NY, Lebedeva TV. Results of Palliative Thermochemotherapy for Colorectal Cancer Metastases to the Liver. *Problems in Oncology*. 2016;62(1):85–90. (In Russ.).]
 42. Yang W-H, Xie J, Lai Z-Y, Yang M-D, Zhang G-H, Li Y, Mu J-B, Xu J. Radiofrequency Deep Hyperthermia Combined with Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Chinese Medical J*. 2019;132(8):922–7. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000156. PMID: 30958433.
 43. Maebayashi T, Ishibashi N, Aizawa T, Sakaguchi M, Sato T, Kawamori J, Tanaka Y. Treatment Outcomes of Concurrent Hyperthermia and Chemoradiotherapy for Pancreatic Cancer: Insights into the Significance of Hyperthermia Treatment. *Oncology Letters*. 2017;13:4959–64.
 44. Merten R, Ott O, Haderlein M, Bertz S, Hartmann A, Wullich B, Keck B, Kühn R, Rödel CM, Weiss C, Gall C, Uter W, Fietkau R. Long-Term Experience of Chemoradiotherapy Combined with Deep Regional Hyperthermia for Organ Preservation in High-Risk Bladder Cancer (Ta, Tis, T1, T2). *The Oncologist*. 2019;24:1–10. www.TheOncologist.com.
 45. Ott OJ, Schmidt M, Semrau S, Strnad V, Matzel KE, Schneider I, Raptis D, Uter W, Grützmann R, Fietkau R. Chemoradiotherapy with and without Deep Regional Hyperthermia for Squamous Cell Carcinoma of the Anus. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2019;195(7):607–14. DOI: 10.1007/s00066-018-1396-x
 46. Cho C, Wust P, Hildebrandt B, Issels RD, Sehouli J, Kerner T, Deja M, Budach V, Gellermann J. Regional Hyperthermia of the Abdomen in Conjunction with Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: Evaluation of Two Annular-Phased-Array Applicators. *Int J Hyperthermia*. 2008;24(5):399–408. DOI: 10.1080/02656730801929915.
 47. Shen H, Li X-D, Wu C-P, Yin Y-M, Wang R-S, Shu Y-Q. The Regimen of Gemcitabine and Cisplatin Combined with Radio Frequency Hyperthermia for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Study. *Int J Hyperthermia*, February 2011;27(1):27–32. DOI: 10.3109/02656736.2010.500645.
 48. Курпешев О.К., van der Zee J. Анализ результатов рандомизированных исследований по гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. № 3(63). С. 52–67. DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640. [Kurpeshev OK, van der Zee J. Analysis of the Results of Randomized Trials of Hyperthermia in Oncology. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(3):52–67. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640]
 49. Chi MS, Yang KL, Chang YC, Ko H-L, Lin Y-H, Huang S-C, Huang Y-Y, Liao K-W, Kondo M, Chi K-H. Comparing the Effectiveness of Combined External Beam Radiation and Hyperthermia Versus External Beam Radiation Alone in Treating Patients With Painful Bony Metastases: A Phase 3 Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2018;100:78–87. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.030.
 50. Li G-X, Lu Z, Sun X-M, Ma C-G, Liu K., Liu J, Guo L, Li P-X. Clinical Effect of Radiofrequency Hyperthermia Combined with Chemotherapy on Stage IV Gastric Cancer. *Chinese J. of Cancer Prevention and Treatment*. 2010;17:526–28.
 51. Fang H, Zhang Y, Wu Z, Wang X, Wang H, Wang Y, Chai F, Jiang Y, Jin Z, Wan Y, Zhu L, Ma S. Regional Hyperthermia Combined with Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Open Med*. 2019;14:85–90. <https://doi.org/10.1515/med-2019-0012>.
 52. Wang Y, Hong W, Che S, Zhang Y, Meng D, Shi F, Su J, Yang Y, Ma H, Liu R, Gao Y, Wang J, Hui B, Wang J, Lu J, Wang T, Liu Z, Chen H. Outcomes for Hyperthermia Combined with Concurrent Radiochemotherapy for Patients with Cervical Cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. Published: March 13, 2020. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.006
 53. Datta NR, Pestalozzi B, Clavier P-A, Siebenhüner A, Puric E, Khan S, Mamot C, Riesterer O, Knuchel J, Reiner CS, Bodis S and members of the HEATPAC Trial Group. "HEATPAC J." – A Phase II Randomized Study of Concurrent Thermochemoradiotherapy Versus Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Radiation Oncology*. 2017;12:183. DOI: 10.1186/s13014-017-0923-8.
 54. Datta NR, Rogers S, Ordóñez SG, Puric E, Bodis S. Hyperthermia and Radiotherapy in the Management of Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(1):31–40. DOI: 10.3109/02656736.2015.1099746.
 55. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, Bodis S. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2016; 94:1073–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.361>.
 56. Datta NR, Rogers S, Klingbiel D, Gómez S, Puric E, Bodis S. Hyperthermia and Radiotherapy with or without Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: A Systematic Review with Conventional and Network Meta-Analyses. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(7):809–21. DOI: 10.1080/02656736.2016.1195924.
 57. Baoning Q, Chuandao S, Na S, Xinan W, Yuanping H. Efficacy and Safety of Radio-Chemotherapy Combined with Thermotherapy for Advanced Cervical Cancer in Chinese Women: A Meta-Analysis. *Arch. Med. Sci. Civil. Dis*. 2017;2:e182–e90. DOI: <https://doi.org/10.5114/amsd.2017.72542>.
 58. Hu Y, Li Z, Mi D.-H, Cao N, Zu S-W, Wen Z.-Z, Yu X-L, Qu Y. Chemoradiation Combined with Regional Hyperthermia for Advanced Oesophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42:155–64. DOI: 10.1111/jcpt.12498.
 59. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей. Часть 3. Возможные пути преодоления химиорезистентности опухолей // Российский онкологический журнал. 2003. № 2. С. 50–52. [Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YS, Berdov BA. Mechanisms of development and ways of overcoming the chemoresistance of tumors. Part 3. Possible ways to overcome tumor chemoresistance. *Russian Journal of Oncology*. 2003;2:50–2. (In Russ.).]
 60. Курпешев О.К., Van der Zee J. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. № 1(63). С. 57–77. DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227. [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. (In Russ.)]
 61. Oei AL, Vriend LEM, Krawczyk PM, Horsman MR, Franken NAP, Crezee J. Targeting Therapy-Resistant Cancer Stem Cells by Hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(4):419–27. DOI: 10.1080/02656736.2017.1279757.
 62. Pelicci PG, Dalton P, Orecchia R. Heating Cancer Stem Cells to Reduce Tumor Relapse. *Breast Cancer Research*. 2011;13:305. DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr2847>.
 63. Sakurai H. Tumor Targeting with Hyperthermia. *Jpn J Hyperthermic Oncology*. 2006;22(2):61–9.
 64. Curley SA, Palalon F, Sanders KE, Koshkina NV. The Effects of Non-Invasive Radiofrequency Treatment and Hyperthermia on Malignant and Nonmalignant Cells. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2014;11(9):9142–53. DOI: 10.3390/ijerph110909142.

Н.С. Скрепцова, С.О. Степанов, А.Д. Каприн, А.А. Костин, А.В. Бойко, Л.В. Демидова,
Е.Г. Новикова, Л.А. Митина, Д.В. Долгачева, Н.В. Зелич, Л.Г. Серова²

ОПЫТ МАЛОИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКИХ ЛИМФОЦЕЛЕ И СВЯЗАННЫХ С НИМИ ВТОРИЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНОЙ РАКОМ ШЕЙКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ВЕРТГЕЙМА

Национальный медицинский исследовательский центр радиологии
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва Обнинск

Контактное лицо: Скрепцова Наталия Сергеевна: nskreptsova@mail.ru

РЕФЕРАТ

Представлен случай успешного лечения гигантских лимфоцеле и связанных с ними вторичных осложнений, таких как признаков гидронефроза обеих почек у пациентки после операции Вертгейма по поводу заболевания шейки матки перед проведением лучевой терапии. Применен комплекс ультразвукового исследования с использованием 3 типов эхографической картины лимфоцеле позволивший определить рациональную тактику ведения больной с использованием методики инвазивной сонографии. При ультразвуковом осмотре на 17 день после операции выявлены лимфоцеле в подвздошных областях (справа 1450 мл, слева 1290 мл) и признаки гидронефроза обеих почек. Установили дренажи под контролем сонографии в обе лимфатические полости. Признаки гидронефроза обеих почек перестали локализоваться на 2-е сутки после установки дренажей. Дренажи удалены на 13-е сут. При дальнейших ультразвуковых исследованиях пациентки лимфоцеле и признаки гидронефроза не визуализировались. Ультразвуковые осмотры проводили на 3, 7, 12, 21, 35, 62, 145-е сут после удаления дренажей.

Ключевые слова: рак шейки матки, тазовая лимфаденэктомия, лучевая терапия, ультразвуковое исследование, инвазивная сонография, лимфоцеле, лимфатическая киста

Для цитирования: Скрепцова Н.С., Степанов С.О., Каприн А.Д., Костин А.А., Бойко А.В., Демидова Л.В., Новикова Е.Г., Митина Л.А., Долгачева Д.В., Зелич Н.В., Серова Л.Г. Опыт малоинвазивного лечения гигантских лимфоцеле и связанных с ними вторичных осложнений у больной раком шейки после операции Вертгейма // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 99–102. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-99-102

Case of a Patient with Cervical Cancer after Wertheim Surgery who Underwent Minimally Invasive Treatment of Giant Lymphocele and Related Secondary Complications

N.S. Skreptsova, S.O. Stepanov, A.D. Kaprin, A. A. Kostin, A.V. Boyko, L.V. Demidova,
E.G. Novikova, L.A. Mitina, D.V. Dolgacheva, N.V. Zelich, L.G. Serova

National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Contact person: Skreptsova Natalia Sergeevna: nskreptsova@mail.ru

ABSTRACT

An experience of successful treatment of giant lymphocele and related secondary complications, such as signs of hydronephrosis of both kidneys of a patient after Wertheim surgery in case of cervical disease before radiotherapy is described. A complex of ultrasound studies using 3 types of echographic picture of the lymphocele was applied, which made it possible to determine the rational management of the patient using the technique of invasive sonography. Ultrasound examination, on the 17th day after the operation, revealed lymphocele in the iliac regions (1450 ml on the right, 1290 ml on the left) and signs of hydronephrosis of both kidneys. Drains under the control of sonography in both the lymphatic cavity were set up. Signs of hydronephrosis of both kidneys ceased to be located on the 2nd day after the installation of drains. Drains were removed after 13 days. During further ultrasound examinations of the patient, the lymphocele and signs of hydronephrosis were not rendered. Ultrasound examinations were performed on the 3rd, 7th, 12th, 21st, 35th, 62nd, 145th day after drains were removed.

Keywords: cervical cancer, pelvic lymphadenectomy, radiation therapy, ultrasound, invasive sonography, lymphocele, lymphatic cyst

For citation: Skreptsova NS, Stepanov SO, Kaprin AD, Kostin AA, Boyko AV, Demidova LV, Novikova EG, Mitina LA, Dolgacheva DV, Zelich NV, Serova LG. Case of a Patient with Cervical Cancer after Wertheim Surgery who Underwent Minimally Invasive Treatment of Giant Lymphocele and Related Secondary Complications. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):99-102. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-99-102

Введение

Рак шейки матки (РШМ) сохраняет ведущие позиции в онкологической патологии всего мира. В структуре заболеваемости Российской Федерации он занимает 6-е место, а среди онкогинекологических заболеваний – 2-е место [1]. В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10) выделяют класс злокачественного новообразования шейки матки кодом МКБ С 53.

Выбор метода лечения РШМ зависит от распространенности опухолевого процесса, морфологической структуры опухоли, возраста больной, возможной сопутствующей патологии и других показателей. Применяют следующие методы лечения при раке шейки матки: хирургический, лучевой терапии, химиотерапевтический [2,3].

До настоящего времени одним из ведущих методов лечения данной патологии является хирургический. Существует достаточно большое число вариантов хирургического лечения РШМ с различными модификациями, но за основополагающее оперативное вмешательство принято считать операцию, разработанную Эрнстом Вертгеймом, который опубликовал свой опыт работы в 1911 г. в знаменитой статье «Die Erweiterte Abdominale operation bei Carcinoma Colli Uteri». В данной публикации описан план операции, в которую входит удаление матки с придатками, верхней трети влагалища, околоматочной клетчатки и регионарных лимфатических узлов (обтураторной и подвздошных групп) [2, 4].

Лучевая терапия при РШМ может проводиться в качестве альтернативы оперативному лечению на ранних

стадиях заболевания, а при местнораспространенном процессе как единственно возможный метод. Как компонент комплексного лечения лучевую терапию назначают либо на предоперационном этапе, либо после операции для профилактики рецидива. С паллиативной целью на поздних стадиях болезни лучевое лечение используют для купирования тягостных симптомов и улучшения качества жизни пациенток [2].

При комбинированном методе лечения РШМ, после хирургического вмешательства назначают адъювантную лучевую или химиолучевую терапию в зависимости от наличия факторов риска прогрессирования заболевания.

На сегодняшний день при злокачественных новообразованиях шейки матки, особенно у молодых женщин, предпочтение отдается комбинированному лечению. Оно предполагает радикальную операцию и лучевую терапию с определенными задачами по объему облучения, уровню разовых и суммарных очаговых доз, методике подведения последних, определения величины интервала между слагаемыми комбинированного метода [2, 5, 6].

Достоинством послеоперационной лучевой терапии является ее целенаправленное воздействие, обусловленное отчетливым представлением о распространенности злокачественного процесса. Рекомендуются сроки проведения лучевой терапии – через 3–4 недели после хирургического вмешательства [3].

В нашем учреждении после операции Вертгейма и различных ее модификаций дистанционная лучевая терапия проводится на линейных ускорителях электронов тормозным излучением 18 МВ. В объем облучения включают ложе опухоли и зоны регионарных лимфатических узлов. Суммарная очаговая доза (СОД) составляет 46–50 Гр в зависимости от стадии заболевания и плана лечения. Другим компонентом сочетанной лучевой терапии является внутриволостная гамма-терапия, которую проводят по методике последовательного автоматизированного введения эндостатов и источников излучения высокой активности (remote afterloading), основанной на использовании фракционного облучения. Лучевое лечение проводят на аппарате MultiSource, работающим на источниках ^{60}Co . Разовая очаговая доза составляет 5–7 Гр, СОД 20–40 Гр в зависимости от плана лечения. Дозиметрическое планирование выполняется с использованием алгоритма расчета доз по изоцентрической методике с учетом кривизны поверхности и гетерогенности тканей. Конечным результатом планирования является создание изодозных контуров и протоколов с параметрами облучения (мониторные единицы, углы наклона гантри, диафрагмы, формирующие приспособления). При нормировании дозы обязательным условием считается охват РТV (планируемый объем облучения) изодозой 90 %.

При проведении комбинированного лечения РШМ остается риск развития осложнений. Рост заболеваемости, особенно в группе молодых работоспособных, социально активных женщин, несомненно диктует необходимость поиска не только успешных подходов к терапии данной патологии, но и методов адекватного устранения возможных осложнений для обеспечения скорейшей реабилитации и качества жизни пациенток [7].

При любой хирургической операции происходит травматизация ближайших тканей. Кроме осложнений, которые могут развиваться сразу после операции, нередко наблюдаются и поздние операционные осложнения. Характерным отсроченным осложнением операции Вертгейма является образование ложных забрюшинных лимфатических кист или лимфоцеле (ЛЦ). Лимфоцеле возникают с частотой 5–10 %, а по некоторым авторам – до 25 % [16]. Причем риск появления ЛЦ в определенной

степени зависит от объема и степени радикальности лимфаденэктомии. ЛЦ могут приводить к серьезным последствиям и требуют длительного лечения, что не позволяет своевременно начать проведение послеоперационной лучевой терапии и ухудшает онкологический прогноз [2,3,7–15].

Лимфоцеле является ложной кистой, поскольку в ее оболочке отсутствует эпителиальная выстилка, а составляющая стенку кисты плотная соединительно-тканная капсула формируется из свернувшихся сгустков фибрина, которыми богата лимфа. Капсула лимфоцеле состоит из плотной фиброзной соединительной ткани, стенками которой являются органы и структуры между, и/или вокруг которых создается лимфатическая полость.

Большинство лимфоцеле бессимптомные. Лимфатические полости малых размеров самостоятельно регрессируют. Увеличение размеров сформировавшихся осумкованных полостей может приводить к развитию серьезных вторичных осложнений, обусловленных сдавлением органов и структур малого таза. Например, выраженное давление на мочеточники может привести к гидронефрозу, сдавление подвздошных вен может привести к венозному тромбозу и /или лимфостазу нижних конечностей, бактериальное инфицирование лимфатической полости может привести к абсцессу.

В прошлом при выполнении лимфаденэктомии пристеночную брюшину ушивали и устанавливали дренаж в забрюшинное пространство. Сейчас большинство онкогинекологов не зашивают брюшину, чтобы лимфатическая жидкость вытекала в брюшную полость и там всасывалась. Однако несмотря на применение данной модификации в операции, проблема формирования лимфоцеле остается не решенной [16].

Материалы и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена НМИЦ радиологии Минздрава РФ для выявления и лечения лимфоцеле, а также для профилактики возможных вторичных осложнений, связанных с ним, успешно используют ультразвуковой метод, применяя разработанный в нашем институте способ профилактики и лечения послеоперационных осложнений (патент на изобретение № 2414174 зарегистрирован в Госреестре изобретений РФ 20 марта 2011 г.).

Данный способ заключается в том, что начиная с 7-го дня после тазовой лимфаденэктомии или через 2–3 дня после удаления дренажа, пациентам, перенесшим данную операцию, осуществляют комплекс диагностического ультразвукового исследования (УЗИ). В данный комплекс входит ультразвуковой осмотр брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, области подвздошных и бедренных сосудов, послеоперационных рубцов, участка вокруг дистального отдела дренажа или его проекции. Повторно проводят комплекс УЗИ по крайней мере 3 раза с промежутком от 1 до 7 дней, в случае выявления показаний к лечению ЛЦ и на основании эхографических признаков типа ЛЦ осуществляют инвазивное лечение путем аспирационных пункций и/или дренирования под контролем ультразвукового метода.

В соответствии с выявленными эхографическими признаками лимфатической полости классифицировано три типа ЛЦ:

- эхографическая картина I типа – лимфоцеле с жидкостным содержимым,
- эхографическая картина II типа – лимфоцеле с начальными признаками организации (начало формирования капсулы),
- эхографическая картина III типа – лимфоцеле с признаками организации.

Показанием к проведению аспирационных пункций является: выявление эхографической картины лимфоцеле III или II типа; признаки нарастающего локального поступления лимфы, уретеропиелокаликкулэктазии, сдавления подвздошных сосудов, воспалительных изменений в лимфатической полости при объеме менее 15 см³. Целесообразность повторения данной методики не более 3 раз, в случае непрекращающегося накопления лимфы устанавливается дренаж.

Показанием к использованию дренажа типа pig tail служит: эхографическая картина лимфоцеле любого типа (наиболее успешное лечение при эхо-картине лимфоцеле I типа); тенденция к прогрессивному поступлению лимфы; неэффективность аспирационных пункций; признаки уретеропиелокаликкулэктазии; сдавление подвздошных сосудов; воспалительные изменения в лимфатической полости при объеме более 15 см³.

Выявив показания для лечения ЛЦ, выбирают вариант инвазивного вмешательства под контролем УЗИ (инвазивной сонографии), определяя условия доступности образования для их проведения, а именно: отсутствие по ходу пункционной трассы петель кишечника и магистральных сосудов. Далее проводят манипуляцию одним из способов: аспирационной пункцией (иногда многократной) или дренированием с установкой дренажа типа pig tail.

Приводим клиническое наблюдение лечения гигантских лимфоцеле у пациентки, получавшую комбинированное лечение по поводу рака шейки матки.

Пациентка О., 1983 года рождения, жительница г. Москвы, обратилась в МНИОИ им. Герцена через 17 дней после расширенной экстирпации матки с придатками для продолжения комбинированного лечения по поводу заболевания шейки матки, а именно для проведения лучевой терапии.

При комплексном ультразвуковом осмотре было выявлено 2 гигантских лимфоцеле по эхо-картине картине I типа в обеих подвздошных областях с признаками гидронефроза обеих почек (рис. 1). В подвздошных областях визуализировались «напряженные» образования с неровным четким контуром, с гомогенным анэхогенным содержимым, располагающиеся медиально от подвздошных сосудов (рис. 2). Объем ЛЦ в правой подвздошной области составлял 1450 мл, а в левой подвздошной области – 1290 мл. Правая почка не увеличена, обычной структуры с расширением чашечек до 16 мм, лоханки до 21 мм, верхняя

треть мочеточника расширена до 5 мм. Левая почка не увеличена, обычной структуры с расширением чашечек до 12 мм, лоханки до 16 мм, мочеточник не расширен. В других осмотренных областях брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза эхо-картина без особенностей.

Результаты и обсуждение

Для устранения лимфоцеле подвздошных областей применили методику инвазивной сонографии с установкой дренажей в ЛЦ с обеих сторон (рис. 3, 4). Использовали дренажи типа pig tail размером 8Fr в условиях пассивного дренирования. Содержимое лимфоцеле было

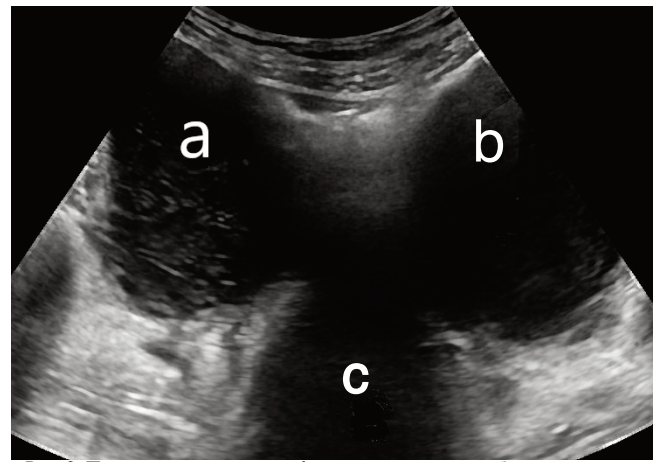


Рис. 2. Послеоперационное лимфоцеле подвздошных областей и наполненный мочевой пузырь: а) Лимфоцеле в правой подвздошной области; б) Лимфоцеле в левой подвздошной области; в) Мочевой пузырь
Fig. 2. Postoperative iliac lymphocele and full bladder: a) Lymphocele in the right iliac region; b) Lymphocele in the left iliac region; c) Bladder

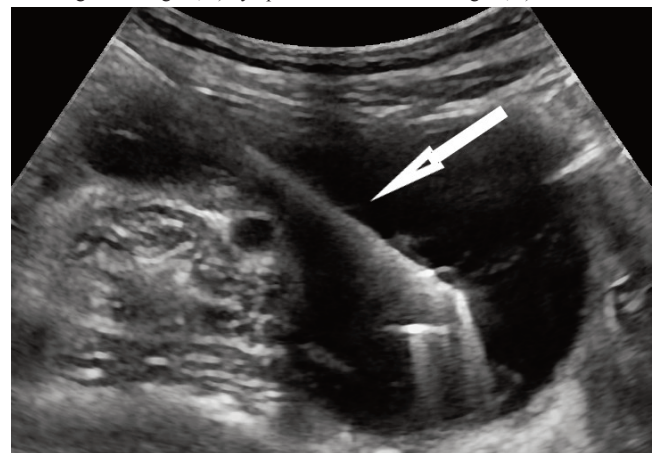


Рис. 3. Дренаж в лимфоцеле правой подвздошной области (стрелка)
Fig. 3. Drain in the lymphocele of the right iliac region (arrow)

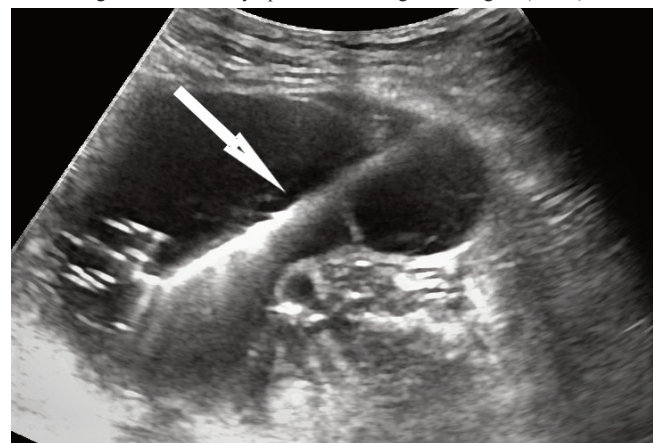


Рис. 4. Дренаж в лимфоцеле левой подвздошной области (стрелка)
Fig. 4. Drain in the lymphocele of the left iliac region (arrow)

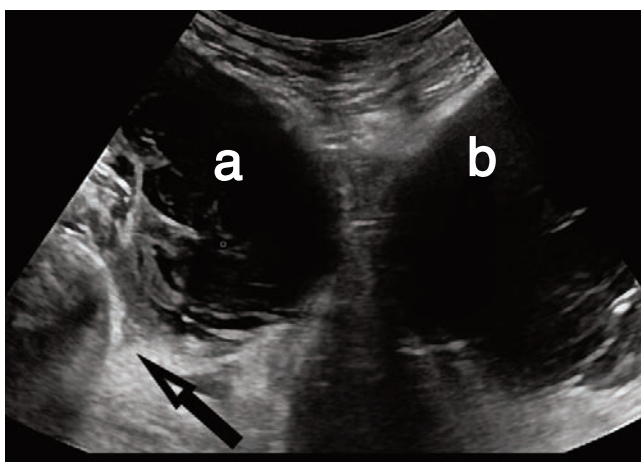


Рис. 1. Послеоперационное лимфоцеле подвздошных областей. Стрелкой отмечен гребень правой подвздошной кости: а) Лимфоцеле в правой подвздошной области; б) Лимфоцеле в левой подвздошной области
Fig. 1. Postoperative lymphocele of the iliac regions. The arrow marks the crest of the right iliac bone: a) Lymphocele in the right iliac region; b) Lymphocele in the left iliac region

светло-желтого цвета, прозрачное. По лабораторным показателям выявленные образования не противоречили лимфоцеле. Количество отделяемого из дренажа в правой подвздошной области в 1-е сут. составило 1400 мл; из дренажа в левой подвздошной области – 1250 мл. Количество отделяемого на 8-е сут. справа сократилось до 140 мл; слева – до 80 мл. На 11-е сут из дренажа в правой подвздошной области было эвакуировано всего 25 мл; а из левого дренажа – 0 мл. На 12-13 сут из обоих дренажей отделение лимфы полностью прекратилось. На 13-сут оба дренажа были удалены. В течение всего периода стояния дренажей пациентка чувствовала себя хорошо, повышения температуры не отмечалось. При дальнейших ультразвуковых исследованиях у пациентки лимфоцеле не визуализировались. Ультразвуковые осмотры проводили на 3, 7, 12, 21, 35, 62, 145-е сут после удаления дренажей. После установки дренажей признаки гидронефроза обеих почек перестали определяться на 2-е сут, а эхографические признаки накопления жидкости в лимфоцеле в подвздошных областях перестали визуализироваться на 3 сут после установки дренажей.

фоцеле в подвздошных областях перестали визуализироваться на 3 сут после установки дренажей.

Таким образом, у данной пациентки, методом ультразвуковой диагностики, были выявлены и устранены гигантские лимфоцеле подвздошных областей и связанные с ними признаки гидронефроза обеих почек. Вследствие этого больной стало возможным своевременно приступить к началу следующего этапа комбинированного лечения – лучевой терапии и провести ее в адекватном объеме.

Заключение

Данный клинический пример свидетельствует об успешном использовании метода ультразвуковой диагностики с применением методики инвазивной сонографии для диагностики и адекватного устранения лимфоцеле и связанных с ними вторичных осложнений (гидронефроза обеих почек) после лимфаденэктомии у больных раком шейки матки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2019. С. 5.
2. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Чисова В.И., Давыдова М.И., Александровой Л.М. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 113–117.
3. Бойко А.В., Дунаева Е.А., Демидова Л.В. и др. Лучевая терапия у больных раком шейки матки, осложненным гидронефрозом // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64, № 4. С. 41–47. DOI: 10.12737/article_5d1108af5d48d3.68800561.
4. Макашария Н.А. Эрнст Вертейм // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. Т.8, № 2. С. 149–150.
5. Ballester M., Bendifallah S., Daraï E. European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the Management of Endometrial Cancer // Bull. Cancer. 2017. V.104, No. 12. P. 1032–1038. PMID: 29173977. DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.10.006.
6. Cibula D., Pötter R., Planchamp F., et al. The European Society of Gynaecological Oncology, European Society for Radiotherapy and Oncology, European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer // Radiother Oncol. 2018. V.127, No. 3. P. 404–416. PMID: 29728273. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.03.003.
7. Скрепцова Н.С., Степанов С.О., Гут О.В., Прозорова Э.В. Инвазивная сонография в диагностике и лечении лимфоцеле у пациентов после газовой лимфаденэктомии // Лучевая диагностика и терапия. 2013. Т.3, № 4. С. 83–88.
8. Ахметзянов Ф.Ш., Марданова С.М. Ультразвуковая диагностика в раннем послеоперационном периоде у пациентов после онкологических операций на органах малого таза // Современная медицина: актуальные вопросы. 2016. Т.7, № 49. С. 21–33.
9. Роговская Т.Т., Берлев И.В. Лимфатические кисты после хирургического лечения онкогинекологических больных: факторы риска, диагностика и лечение // Опухоли женской репродуктивной системы. 2018. Т.14, № 4. С. 72–79. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-72-79.
10. Ghezzi F., Uccella S., Cromi A. et al. Lymphoceles, Lymphorrhoea, and Lymphedema after Laparoscopic and Open Endometrial Cancer Staging // Ann. Surg. Oncol. 2012. V.19, No. 1. P. 259–267. PMID: 21695563. DOI: 10.1245/s10434-011-1854-5.
11. Kim Y.H., Shin H.J., Ju W., Kim S.C. Prevention of Lymphocele by Using Gelatinthrombin Matrix as a Tissue Sealant after Pelvic Lymphadenectomy in Patients with Gynecologic Cancers: a Prospective Randomized Controlled Study // J. Gynecol. Oncol. 2017. V.28, No. 3. P. 37. PMID: 28382800. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e37.
12. Kondo E., Tabata T., Shiozaki T. et al. Large or Persistent Lymphocyst Increases the Risk of Lymphedema, Lymphangitis, and Deep Vein Thrombosis after Retroperitoneal Lymphadenectomy for Gynecologic Malignancy // Arch. Gynecol. Obstet. 2013. V.288, No. 3. P. 587–593. PMID: 23455541. DOI: 10.1007/s00404-013-2769-0.
13. Tinelli A., Mynbaev O.A., Tsin D.A., et al. Lymphocele Prevention after Pelvic Laparoscopic Lymphadenectomy by a Collagen Patch Coated with Human Coagulation Factors: a Matched Case-Control Study // Int. J. Gynecol. Cancer. 2013. V.23, No. 5. P. 956–963. PMID: 23574881. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31828eeea4.
14. Yin H., Gui T. Comparative Analyses of Postoperative Complications and Prognosis of Different Surgical Procedures in Stage II Endometrial Carcinoma Treatment // Onco. Targets Ther. 2016. No. 9. P. 781–786. PMID: 26937200. DOI: 10.2147/OTT.S95806.
15. Zikan M., Daniela F., Pinkavova I., et al. A Prospective Study Examining the Incidence of Asymptomatic and Symptomatic Lymphoceles Following Lymphadenectomy in Patients with Gynecological Cancer // Gynecol. Oncol. 2015. V.137, No. 2. P. 291–298. PMID: 25720294. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.02.016.
16. Васильковская О.В., Асабаева Р.И., Дигаи Л.К., Кокоско А.И. Осложнения после расширенных онкогинекологических операций // Научное обозрение. Медицинские науки. 2014. № 1. С. 58–59. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=63>.

REFERENCES

1. Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The State of Cancer Care in the Population of Russia in 2018. Moscow, MNI OI im. P.A. Gertsena Publ., 2019. P. 5 (In Russ.).
2. Ed. Chissov V.I., Davydov M.I., Aleksandrova L.M. Oncology. National Guidelines. Short Version. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2017. P. 113–117 (In Russ.).
3. Boyko A.V., Dunayeva E.A., Demidova L.V., Dubovetskaya O.B., Serova L.G., Alekseyev B.Ya. Implementation of Radiation Therapy for Locally Advanced and Recurrent Cervical Cancer Complicated by Ureterohydronephrosis. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64:4:41–47. DOI: 10.12737/article_5d1108af5d48d3.68800561. (In Russ.).
4. Makatsariya N.A. Ernst Wertheim. Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktivnaya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2014;8:2:149–150 (In Russ.).
5. Ballester M., Bendifallah S., Daraï E. European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the Management of Endometrial Cancer. Bull. Cancer. 2017;104:12:1032–1038. PMID: 29173977. DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.10.006.
6. Cibula D., Pötter R., Planchamp F., et al. The European Society of Gynaecological Oncology, European Society for Radiotherapy and Oncology, European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. Radiother. Oncol. 2018;127:3:404–416. PMID: 29728273. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.03.003.
7. Skreptsova N.S., Stepanov S.O., Guts O.V., Prozorova E.V. Invasive Sonography in Diagnostics and Treatment of Lymphocele of Patients after Pelvic Lymphadenectomy. Luchevaya Diagnostika i Terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2013;3:4:83–88 (In Russ.).
8. Akhmetzyanov F.S.H., Mardanova S.M. Ultrasound in Early Postoperative Period in Patients after Cancer Surgery on the Pelvic Organs. Sovremennaya Meditsina: Aktualnyye Voprosy = Modern Medicine. Actual Issues. 2016;7:49:21–33 (In Russ.).
9. Rogovskaya T.T., Berlev I.V. Lymphatic Cysts after Gynecological Cancer Surgery: Risk Factors, Diagnosis and Treatment. Opuholi Zhenskoy Reproductivnoy Sistemy = Tumors of Female Reproductive System. 2018;14:4:72–79. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-72-79. (In Russ.).
10. Ghezzi F., Uccella S., Cromi A. et al. Lymphoceles, Lymphorrhoea, and Lymphedema after Laparoscopic and Open Endometrial Cancer Staging. Ann. Surg. Oncol. 2012;19:1:259–267. PMID: 21695563. DOI: 10.1245/s10434-011-1854-5.
11. Kim Y.H., Shin H.J., Ju W., Kim S.C. Prevention of Lymphocele by Using Gelatinthrombin Matrix as a Tissue Sealant after Pelvic Lymphadenectomy in Patients with Gynecologic Cancers: a Prospective Randomized Controlled Study. J. Gynecol. Oncol. 2017;28:3:37. PMID: 28382800. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e37.
12. Kondo E., Tabata T., Shiozaki T. et al. Large or Persistent Lymphocyst Increases the Risk of Lymphedema, Lymphangitis, and Deep Vein Thrombosis after Retroperitoneal Lymphadenectomy for Gynecologic Malignancy. Arch. Gynecol. Obstet. 2013;288:3:587–593. PMID: 23455541. DOI: 10.1007/s00404-013-2769-0.
13. Tinelli A., Mynbaev O.A., Tsin D.A., et al. Lymphocele Prevention after Pelvic Laparoscopic Lymphadenectomy by a Collagen Patch Coated with Human Coagulation Factors: a Matched Case-Control Study. Int. J. Gynecol. Cancer. 2013;23:5:956–963. PMID: 23574881. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31828eeea4.
14. Yin H., Gui T. Comparative Analyses of Postoperative Complications and Prognosis of Different Surgical Procedures in Stage II Endometrial Carcinoma Treatment. Onco. Targets Ther. 2016;9:781–786. PMID: 26937200. DOI: 10.2147/OTT.S95806.
15. Zikan M., Daniela F., Pinkavova I., et al. A Prospective Study Examining the Incidence of Asymptomatic and Symptomatic Lymphoceles Following Lymphadenectomy in Patients with Gynecological Cancer. Gynecol. Oncol. 2015;137:2:291–298. PMID: 25720294. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.02.016.
16. Vaskovskaya O.V., Asabayeva R.I., Digay L.K., Kokoshko A.I. Complications after Gynecological Cancer Expanded Operations. Nauchnoye Obozreniye. Meditsinskiye Nauki = Science-Review. 2014;1:58–59. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=63>. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов: Н.С. Скрепцова, С.О. Степанов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи
 А.Д. Каприн, А.А. Костин, А.В. Бойко, Л.А. Митин: разработка теоретической основы исследования
 Л.В. Демидова, Д.В. Долгачева: научное редактирование текста рукописи
 Н.В. Евтыгина, Л.Г. Серова: обзор публикаций по теме статьи
Пациентка подписала информированное согласие на участие в исследовании.
Поступила: 17.09.2021. Принята к публикации: 05.12.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution: N.S. Skreptsova, S.O. Stepanov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript
 A.D. Kaprin, A.A. Kostin, A.V. Boyko, L.A. Mitin: development of the theoretical basis of the study
 L.V. Demidova, D.V. Dolgacheva: scientific editing of the text of the manuscript
 N.V. Evtvygin, L.G. Serov: review of publications on the topic of the article
The patient signed an informed consent to participate in the study.
Article received: 17.09.2021. Accepted for publication: 05.12.2021

DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-103-110

Д.Ю. Усупжанова, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, В.А. Брунчуков, А.С. Самойлов

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА: ХАРАКТЕРИСТИКА, РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ЭФФЕКТЫ НИЗКИХ ДОЗ РАДИАЦИИ

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

Контактное лицо: Усупжанова Дарья Юрьевна: usupzhanova94@mail.ru

Аннотация

На протяжении всей жизни человек неизбежно подвергается воздействию низких доз ионизирующего излучения (ИИ) как фонового, так и в рамках медицинского лечения и диагностики, в ходе профессиональной деятельности, авиаперелетов и др. Эффекты, оказываемые низкими дозами ИИ, и риски отдаленных последствий этого воздействия, сегодня все больше привлекают внимание исследователей. С одной стороны, ученые указывают на развитие неблагоприятных последствий, в частности, накопление двухцепочечных разрывов ДНК, с другой, существуют исследования, демонстрирующие развитие таких явлений, как гормезис и адаптивный ответ. На основании этого существует предположение, что в диапазоне низких доз радиации может иметь место нелинейная зависимость эффектов от дозы облучения т.е. эффект не пропорционален полученной дозе, что согласуется с пороговой концепцией. Данному направлению исследований сегодня посвящено множество научных трудов. Особое внимание привлекают эффекты, оказываемые низкими дозами ИИ на мезенхимальные стромальные клетки (МСК) человека, поскольку они являются регенеративным резервом организма. Благодаря способности к самоподдержанию МСК могут длительное время находиться в организме и подвергаться нескольким раундам облучения, накапливая в себе происходящие изменения и передавая их следующим поколениям клеток, поскольку обладают потенциями к дифференцировке. Таким образом, изменения, произошедшее в МСК, отражаются на организме человека в целом. На основании всего вышеизложенного можно сделать вывод, что изучение эффектов, оказываемых низкими дозами радиации на мезенхимальные стромальные клетки человека, на сегодняшний день является актуальным направлением исследований.

Ключевые слова: *адаптивный ответ, геномная нестабильность, мезенхимальные стромальные клетки, радиочувствительность, эффекты низких доз радиации, радиационный гормезис, радиорезистентность, эффект свидетеля*

Для цитирования: Усупжанова Д.Ю., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Брунчуков В.А., Самойлов А.С. Мезенхимальные стромальные клетки человека: характеристика, радиочувствительность и эффекты низких доз радиации // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 103–108. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-103-110

DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-103-110

Human Mesenchymal Stromal Cells: Characteristics, Radiosensitivity and Effects of Low-Dose Radiation

D.Yu. Usupzhanova, T.A. Astrelina, I.V. Kobzeva, V.A. Brunchukov, A.S. Samoilov

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

Contact person: Usupzhanova Daria Yurievna: usupzhanova94@mail.ru

Annotation

Throughout life a person is inevitably exposed to low doses of ionizing radiation (LDIR) both background radiation and as part of medical treatment and diagnostics, during professional activities, air travel etc. Today the effects of LDIR and the risks of long-term consequences of this impact are increasingly attracting the researchers attention. On the one hand, scientists point to the development of negative consequences, in particular, the accumulation of double-stranded breaks DNA, on the other hand, some studies demonstrating the development of such events as hormesis and adaptive response. Based on this, there is an assumption that in the range of LDIR may exist a non-linear dependence of the effects on the radiation dose, i.e. the effect isn't proportional to the received dose and that is consistent with the threshold-concept. Today many scientific papers are devoted to this area of research. Special attention is drawn to the effects LDIR on human mesenchymal stromal cells (MSCs) because they are the regenerative reserve of the body. Due to the them ability to self-sustain MSCs can stay in the body for a long time and undergo several rounds of irradiation, accumulating the changes in themselves and passing ones to the next generations of cells since they have the potential to the differentiation. Thus, changes that have occurred in the MSCs affect the human body as a whole. Based on all of the above, it can be concluded that the study of the effects of LDIR on mesenchymal stromal cells of human is actual area of research currently.

Keywords: *adaptive response, bystander effect, genomic instability, mesenchymal stromal cells, radiosensitivity, effects of low radiation doses, radiation hormesis*

For citation: Usupzhanova DYu, Astrelina TA, Kobzeva IV, Brunchukov VA, Samoilov AS. Human Mesenchymal Stromal Cells: Characteristics, Radiosensitivity and Effects of Low-Dose Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):103-110. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-103-110

Введение

На протяжении жизни человек неизбежно подвергается воздействию низких доз ионизирующего излучения (ИИ), как фонового, так и в рамках медицинской диагностики и лечения, от свалок радиоактивных отходов, в ходе профессиональной деятельности, а также авиационных полетов [1].

Исследования в США показали, что в среднем за год около 4 млн. населения американцев получают дозу облучения равную 50мГр. [2] Это значение является значимым, поскольку Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) обозначила критические значения низких доз ИИ в диапазоне от 20 до 50мГр. [3] Учитывая неизбежно растущее количество источников низкодозового излучения в современном мире, можно сказать, что точная оценка рисков, связанных с низкими дозами облучения, является важной задачей общественного здравоохранения.

Особенно внимание привлекают эффекты, оказываемые низкими дозами ИИ на мезенхимальные стромальные клетки (МСК) человека. Это связано с тем, что МСК, благодаря способности к самоподдержанию, находятся в организме человека длительный период времени. Следовательно, они могут подвергаться нескольким раундам облучения, накапливая в себе изменения и передавая их следующим поколениям клеток, поскольку обладают потенциальными к дифференцировке. В свою очередь следующие поколения образованных ими соматических клеток формируют ткани и органы всего организма. И в конечном итоге, изменения в стволовых клетках – регенеративном резерве, отражаются на организме в целом. Таким образом, качественные и количественные изменения характеристик МСК, произошедшие под действием низких доз ИИ, могут быть рассмотрены, как индикатор риска возникновения прогнозируемых опасностей для здоровья [1].

На сегодняшний день в исследованиях эффектов, оказываемых низкими дозами ИИ на клетки, существуют противоречия. С одной стороны, исследования свидетельствуют о негативном влиянии низких доз ИИ на компоненты клеток, в частности, происходит накопление двуцепочечных разрывов ДНК. С другой стороны, результаты некоторых исследований свидетельствуют о развитии таких благоприятных явлений, как гормезис и адаптивный ответ клеток. Таким образом, можно предположить, что в диапазоне доз от 0 до 100 мГр может иметь место нелинейная зависимость радиационных эффектов от дозы облучения т.е. эффект не пропорционален дозе.

Мезенхимальные стромальные клетки: характеристика и роль в организме человека

Стволовые клетки – это недифференцированные клетки организма, обладающие способностью к самообновлению, самоподдержанию и потенциальными к дифференцировке в специализированные клетки различных тканей и органов.

Стволовые клетки можно классифицировать по степени дифференцировочного потенциала на: тотипотентные, плюрипотентные, мультипотентные и олигопотентные стволовые клетки [4]. Тотипотентные стволовые клетки способны дифференцироваться в любой тип клеток. Они способны образовать новый жизнеспособный организм или регенерирующую его часть. К ним относятся оплодотворенная яйцеклетка, или зигота. Плюрипотентные стволовые клетки – потомки тотипотентных стволовых клеток, к которым относятся клетки, полученные из внутриклеточной массы бластоцисты на ранних стадиях развития эмбриона, а также ИПСК, полученные в процессе перепрограммирования зрелых клеток орга-

низма. Они способны давать начало практически всем тканям и органам, за исключением экстрэмбриональных тканей (например, ткани плаценты), сохраняя при этом генетическую стабильность. Из плюрипотентных стволовых клеток развиваются три зародышевых листка: эктодерма, мезодерма и энтодерма. Мультипотентные стволовые клетки способны дифференцироваться в различные типы клеток в пределах одного зародышевого листка. Они могут быть выделены из различных тканей взрослого организма – костного мозга, кожи, волос и т.д. Олигопотентные стволовые клетки – постнатальные клетки, способные дифференцироваться только в один тип клеток [4].

Также стволовые клетки можно классифицировать в зависимости от срока их развития и источника получения на эмбриональные, фетальные, перинатальные (плацента, пуповинная кровь), постнатальные (клетки взрослого организма) и индуцированные [5].

Обратимся к постнатальным стволовым клеткам, к ним относятся гемопоэтические (кроветворные) стволовые клетки (ГСК), мультипотентные стромальные (мезенхимальные) стволовые клетки и тканеспецифичные клетки-предшественники

Гемопоэтические стволовые клетки – это мультипотентные стволовые клетки, которые способны давать начало всем типам клеток кроветворного ряда, включая миелоидные (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, эритроциты, мегакариоциты/тромбоциты и дендритные клетки) и лимфоидные клетки (Т-клетки, В-клетки и НК-клетки). ГСК могут быть выделены из костного мозга (КМ), пуповинной крови и периферической крови после стимуляции их выхода из КМ. Благодаря способности восстанавливать кроветворную систему они широко используются в медицинской практике для лечения различных гематологических заболеваний: иммунодефицитов, врожденной нейтропении, злокачественных новообразований [6].

Мезенхимальные стромальные клетки – это стволовые клетки взрослого организма, которые также обладают способностью к самоподдержанию и могут быть изолированы практически из всех тканей человека и животных. Свойство мультипотентности позволяет МСК дифференцироваться в мезодермальном направлении, в частности: остециты, адипоциты, хондроциты, клетки скелетной мускулатуры, кардиоциты, теноциты, эндотелиальные клетки, а также эктодермальном (нейроциты) и энтодермальном (гепатоциты): гепатоциты, нейральные клетки с нейрон-подобными функциями, инсулин-продуцирующие клетки, фоторецепторные клетки, эпителиальные клетки почечных канальцев, эпидермальные и сальные протоковые клетки [5]. Благодаря потенциальности к дифференцировке в различных направлениях МСК считаются регенеративным резервом взрослого организма.

В организме человека МСК реализуют иммуномодулирующее действие, секретируя цитокины и иммунорецепторы, регулирующие микроокружение в тканях хозяина. Они способны оказывать системный противовоспалительный иммуносупрессивный эффект путем угнетения Т-клеточного иммунитета через ингибирование активации и пролиферации самих Т-клеток или путем супрессии прогениторных CD34+ клеток, а также ингибирования антигенпрезентирующей функции и дифференцировки дендритных клеток [7]. В ряде исследований была продемонстрирована способность МСК ингибировать пролиферацию, дифференцировку и продукцию антител В-клетками *in vitro*, а также снижать пролиферацию, продукцию цитокинов и цитотоксичность НК-клеток [8]. Помимо этого, МСК способны мигрировать и задер-

живаться в местах воспаления и повреждения в ответ на продукцию цитокинов, хемокинов и ростовых факторов [9]. Там они оказывают местное репаративное действие за счет дифференцировки в тканеспецифичные типы клеток или выделения растворимых факторов с противовоспалительной и тканезаживляющей активностью [10].

Для общемирового понимания термина МСК Международным обществом клеточной терапии были предложены минимальные критерии, характеризующие мезенхимальные стволовые клетки: адгезия к культуральному пластику, способность дифференцироваться в трех направлениях – в остециты, хондроциты и адипоциты, экспрессия определенного профиля поверхностных антигенов, в частности, CD73, CD90, CD105, а также отсутствие маркеров – CD14, CD34, CD45, CD11b, CD19 и HLA-DR [11]. Важно, что благодаря низким уровням экспрессии молекул HLA I и II класса, а также костимулирующих молекул CD80, CD86, CD40, МСК рассматриваются, как неиммуногенные клетки, пригодные для аллогенной трансплантации пациентам.

Данные критерии справедливы для МСК из различных источников, хотя между ними и могут существовать некоторые различия. Так, например, в профиле поверхностных антигенов МСК из некоторых источников, могут быть позитивными такие маркеры, как CD29, CD44, CD146, CD140b CD54 (ICAM 1), CD106 (VCAM-1), CD166. В частности, маркер Stro-1 присутствует на поверхности МСК костного мозга и слизистой ткани десны, но отсутствует у МСК жировой ткани [12].

Впервые МСК были выделены из костного мозга Фреденштейном, как быстро делящиеся клетки веретеновидной формы, обладающие способностью адгезироваться к поверхности культурального пластика и образовывать колонии [13]. Сегодня МСК могут быть изолированы из различных видов тканей: жировой ткани, слизистой ткани десны, пупочного канатика, вартонового студня, амниотических жидкости и мембраны, эндометрия, периферической и менструальной крови, плаценты и плодной оболочки, слюнных желез, кожи и крайней плоти, синовиальной жидкости, волос и мочи [5].

Первичная культура клеток МСК, выделенная из ткани, благодаря своей способности к самоподдержанию, может культивироваться на поверхности культурального пластика в питательной культуральной среде без возникновения серьезных генетических и функциональных нарушений вплоть до 4 пассажа. При длительном культивировании *in vitro* в МСК происходит снижение теломеразной активности, что приводит к укорачиванию теломерных участков хромосом и является одной из причин старения МСК от пассажа к пассажи. На ряду с этим клетки претерпевают морфологические изменения и снижение потенциала к дифференцировке [14]. Также важно, что длительное культивирование МСК сопряжено с возможностью злокачественной трансформации клеток [15].

Следует отметить, что важную роль в процессах жизнедеятельности МСК играют условия культивирования, включая состав питательной культуральной среды. В частности, сыворотка и ростовые факторы на отдаленных пассажах могут быть ассоциированы со злокачественной трансформацией клеток, а культивирование в бессывороточной среде приводит к снижению дифференцировочного потенциала и теломеразной активности клеток, и все же на поздних этапах культивирования хромосомные аберрации в них не наблюдаются [16].

Таким образом, генетическая стабильность, способность к самоподдержанию и дифференцировке, а также иммуносупрессивное и иммуномодулирующее действие в организме и отсутствие этических проблем для изуче-

ния и дальнейшего применения, делают МСК одними из перспективных направлений медицины для лечения хронических и аутоиммунных заболеваний. Изучение закономерностей, лежащих в основе радиационного повреждения МСК, как низкими, так и высокими дозами ИИ в связи с вышеизложенным также является одним из актуальных направлений для изучения.

Радиочувствительность стволовых клеток

Процесс облучения клеток – это, в первую очередь, биофизическое взаимодействие между излучением (частицами или волнами) и клетками, которое приводит к ионизации атомов и, как следствие, повреждениям молекул, входящих в состав клеточных органелл и вовлеченных в важнейшие процессы жизнедеятельности. Вторичным является образование свободных радикалов – активных форм кислорода и азота, также приводящим к повреждению молекул ДНК, белков и липидных мембран клетки. Описанные процессы свободны вызвать клеточную смерть путем апоптоза, митотической катастрофы, некроза или аутофагии, а также способствовать возникновению в клетках хромосомных аберраций и повышению частоты клеточных мутаций и, как следствие для организма в целом – воспалению, старению и канцерогенезу [17].

Однако в клетках существуют защитные механизмы, способные компенсировать или устранить образовавшиеся повреждения, главным образом ДНК, препятствуя развитию нежелательных явлений. В зависимости от фазы клеточного цикла, посттрансляционных модификаций сигнальных каскадов и конфигурации хроматина процесс облучения может привести либо к гибели клетки, либо к репарации образовавшихся в ней повреждений [18]. В случае, если повреждения молекул существенны и необратимы, клетка отвечает на облучение арестом клеточного цикла, апоптозом или старением. В случае, если разрыв связей в ДНК не был столь серьезным и непоправимым, клетка вступает на путь репарации возникших повреждений.

Репарация двуцепочечных разрывов ДНК способна осуществляется в клетке двумя главными путями: путем гомологичной рекомбинации, который осуществляется только в S и G2/M фазах клеточного цикла при наличии сестринских гомологичных хроматид, и путем негомологичного соединения концов, который осуществляется в большинстве случаев в пререпликативной G1 фазе клеточного цикла. Это наиболее важный путь репликации в дифференцированных клетках в терминальной фазе роста [18]. Существуют также менее распространенные механизмы репарации – восстановление несоответствия ДНК (MMR), репарация одноцепочечных разрывов ДНК (SSBR), эксцизионная репарация оснований (BER) и эксцизионная репарация нуклеотидов (NER).

Следует учитывать, что в зависимости от типа, возраста, степени дифференцированности и выполняемых функций клетки могут обладать различной восприимчивостью к воздействию ионизирующего излучения, т.е. радиочувствительностью. Согласно закономерности: чем менее дифференцирована клетка, тем более она радиочувствительна, стволовые клетки характеризуются большей радиочувствительностью в сравнении с другими типами клеток организма. Существуют исследования, доказывающие, что при наличии повреждений ДНК стволовые клетки в большей степени подтверждены вступать в апоптоз, нежели запускать механизмы репарации [19].

Однако и среди стволовых клеток существуют различия в их радиочувствительности. Показано, что реакция стволовых клеток взрослого организма на радиационные повреждения отлична от реакции эмбриональных стволовых

клеток. Воздействие ИИ на эмбриональные стволовые клетки стимулирует их вступать в апоптоз, тогда как стволовые клетки взрослого организма проявляют широкий спектр различных вариантов защиты от радиационного поражения [20]. Данное явление может быть связано с тем, в какой фазе клеточного цикла находятся облучаемые клетки – в состоянии покоя или пролиферации, также влияние могут оказывать эпигенетические изменения и разница в микроокружении стволовых клеток, находящихся в различных нишах, каждая из которых характеризуется определенным составом тканеспецифичных факторов, необходимых для поддержания их жизнедеятельности. Например, известно, что часть стволовых клеток взрослого организма человека находится в состоянии покоя – в G0 фазе клеточного цикла. Данное состояние важно для длительного сохранения пролиферативного потенциала и генетической стабильности стволовых клеток, в процесс его поддержания вовлечено множество факторов. При воздействии ИИ на клетки в состоянии покоя, возникающие повреждения ДНК не запускают пути репарации, поскольку клетки не проходят соответствующие сверточные точки клеточного цикла (чек-поинты). Таким образом, стабильность клеточного генома не поддерживается в полной мере и, в случае отсутствия дополнительных защитных механизмов, клетки вынуждены вступать в апоптоз [21].

Существуют так же исследования, доказывающие, что МСК относительно более устойчивы к повреждающему действию ИИ. Вероятно, это связано с тем, что МСК способны компенсировать негативные последствия воздействия ИИ за счет реализации реакций на возникшие повреждения, таких, как ферментативная активность АТМ-белка, активация сверточных точек клеточного цикла, репарация двуцепочечных разрывов ДНК [22].

В исследованиях радиочувствительности МСК было установлено, что при их облучении в дозе до 20 Гр индукция клеточного апоптоза минимальна, при этом клетки демонстрируют высокие уровни экспрессии антиапоптотических протеинов BCL-2 и BCL-XL, а также низкие уровни проапоптотических протеинов таких, как PUMA [23]. Также через короткий промежуток времени после облучения ИИ в МСК были показаны высокие уровни фосфорилированного белка-гистона H2AX, как маркера процессов репарации двуцепочечных разрывов ДНК [24]. В то же время другие исследования демонстрировали высокую экспрессию данного белка только через 3 дня после облучения, что может указывать на возможную преждевременную активацию программ старения в клетках. Выдвинуто предположение, что после длительного и острого облучения рентгеновским излучением, МСК поразному накапливают фокусы γ -H2AX и 53BP1 [25].

Интересные результаты были получены в исследовании Wu и соавт. Было показано, что облучение по-разному влияет на МСК ранних и поздних пассажей. В течение 72 часов после облучения происходит снижение тенденции задержки как ранних, так и поздних МСК в G0/G1 фазе клеточного цикла, а также существенное накопление ранних МСК в фазе G2/M. Из этого следует, что МСК раннего пассажа обладают более эффективными сверточными точкам в G2/M фазе клеточного цикла и, вероятно, что репарация ДНК в них происходит за счет механизма гомологичной рекомбинации – наиболее эффективного и безошибочного способа репарации. Напротив, учитывая то, что большинство МСК позднего пассажа после облучения все же находились в G0/G1 фазе клеточного цикла для них наиболее вероятен способ репарации, для которого в большей степени характерно возникновение ошибок – механизм негомологичного соединения концов, способный приводить к большому

числу геномных изменений [26]. Таким образом, возраст и стадии клеточного цикла играют важную роль в радиочувствительности стволовых клеток.

Существуют также эпигенетические процессы, вовлеченные в процессы, обуславливающие радиочувствительность стволовых клеток. Эпигенетические изменения включают в себя метилирование ДНК, ацетилирование гистонов и регуляцию экспрессии генов за счет микроРНК. Предполагается, что эпигенетическое регулирование вносит свой вклад в патогенез радиационно-индуцированного канцерогенеза за счет реактивации онкогенов и инактивации онкосупрессоров [27].

Так, в недавних исследованиях, посвященных модификациям гистонов, был сделан вывод, что ацетилирование и метилирование различных участков гистона H3 может играть существенную роль в радиочувствительности стволовых клеток. Деацетилирование и последующее три-метилирование H3K9 обеспечивают повышение радиорезистентности стволовых клеток: снижают частоту развития радиационно-индуцированного апоптоза, а также индуцируют ответ на повреждение ДНК, в частности, за счет регуляции активации АТМ-белка в ответ на возникновение двуцепочечных разрывов ДНК [28]. Также известно, что гипометилирование ДНК коррелирует с повышением радиочувствительности клеток. Исследования *de novo* показали, что метилтрансферазы DNMT3A и DNMT3B играют роль в модулировании чувствительности к рентгеновскому облучению, поскольку их удаление оказывало умеренный радиопротекторный эффект [29].

Таким образом, можно сказать, что одним из главных предположений, почему находящиеся в одной нише стволовые и не стволовые клетки демонстрируют различную радиочувствительность, является различия в ответе на возникшие повреждения ДНК, обусловленные в свою очередь стадией клеточного цикла, эпигенетическими изменениями и активностью некоторых регуляторных белков и ферментов.

Эффекты низких доз радиации

Сегодня результаты многих исследований демонстрируют правомочность пороговой радиационной концепции, указывающей на нелинейную зависимость эффектов от полученной дозы радиации за счет наличия неспецифичных реакций в диапазоне низких доз от 0 до 100 мГр. Низкие дозы радиации могут приводить к развитию таких явлений, как гормезис, адаптивный ответ, радиорезистентность, генетическая нестабильность, эффект свидетеля в клетках, тканях, органах и организме в целом. Безусловно, что на реализацию всех описанных реакций влияет генетический фон организма. Также все они взаимосвязаны, и, зачастую, в их основе лежат общие пути передачи сигнала (см. табл.1), некоторые из которых (АТМ, MAPK, ERK) могут приводить к развитию, как позитивных реакций – высокоточной репарации ДНК, дезактивации активных форм кислорода, усилению врожденного иммунитета, пролиферация МСК, так и негативных – геномной нестабильности [30]. Таким образом, в

Таблица 1

Сигнальные пути, вовлеченные в процесс реализации эффектов низких доз радиации Signaling pathways involved in the process of implementing the effects of low radiation doses

Эффект	Путь передачи сигнала
Гормезис	АТМ, ERK, MAPK, JNK and P53
Генетическая нестабильность	АТМ, ERK, MAPK, P53, ROS, TNF α
Радиорезистентность	АТМ, COX-2, ERK, JNK, ROS, P53
Адаптивный ответ	MAPK, P53
Эффект свидетеля	COX-2, ERK, MAPK, ROS, TNF α
Гормезис	АТМ, ERK, MAPK, JNK and P53
Генетическая нестабильность	АТМ, ERK, MAPK, P53, ROS, TNF α

проводимых исследованиях, как *in vivo*, так и *in vitro*, в данной области зачастую возникают противоречия, поэтому остается еще очень много вопросов о лежащих в основе данных явлений закономерностях.

Радиационный гормезис

Гормезис – явление позитивного отклика системы на воздействие низких доз раздражителя, который в высоких дозах оказывает негативный эффект. Явление радиационного гормезиса находит подтверждение как в эпидемиологических исследованиях, так и в исследованиях на животных и культурах клеток.

В эпидемиологическом исследовании 1980 года в Китае было показано, что уровень смертности от онкологических заболеваний среди людей в возрасте 40 – 70 лет был ниже в группе лиц, проживающих в регионе с высоким средним уровнем фоновой радиации – 2,31 мЗв/год, в сравнении с более низким уровнем – 0,96 мЗв/год. Исследователи Mine et al. (1990) показал значительное снижение уровня смертности от нераковых заболеваний среди 290 мужчин (Nagasaki University School of Medicine), облученных в диапазоне доз 500–1490 мГр, в сравнении с необлученной группой мужчин того же возраста. В тоже время для лиц, облученных в дозе меньше 500 мГр, исследователи Kato et al. (1987) не смогли продемонстрировать существование радиационного гормезиса (Atomic Bomb Casualty Commission – The Radiation Effects Research Foundation cohort). В Тайване Hwang et al. (2006) в исследовании местного населения, подвергнувшееся влиянию низких доз радиации в течение 19 лет, показал, что пролонгированное воздействие низких доз радиации способно повышать риск развития некоторых видов рака в определенных подгруппах исследованной популяции. Однако в Китае Tao et al. (2012) указал, что кумулятивная низкая доза радиации в районе высокого радиационного фона не была связана с уровнем смертности от онкологии или других не онкологических заболеваний среди местного населения [30]. Возможно, противоречивость результатов представленных исследований обоснована различными типами облучения и мощностями получаемых доз радиации.

В исследованиях на животных неоднократно было показано, что влияние низких доз радиации приводит к усилению иммунитета. Например, облучение мышей в дозе 75 мГр приводило к активации лимфоцитов за счет усиления сигналинга от антигенпрезентирующих клеток: повышения экспрессии поверхностных молекул CD48, CD80, CD86, а также уровня ИЛ-12 и ИЛ-1 β , рецептора TNF α , в тоже время снижения соотношения cAMP/cGMP и подавления активации сигнального пути PLA2-PGE2 (фосфолипаза A2-простогландин E2) [31].

В клетках низкие дозы радиации могут приводить к детоксикации активных форм кислорода, высокоточной репарации повреждений ДНК, защите от спонтанных мутаций, происходящих *in vivo*, а также спонтанных неоплатических трансформаций *in vitro* [30].

Помимо этого, в исследованиях на клеточных культурах *in vitro* было показано, что низкие дозы радиации приводят к усилению пролиферативной активности и повышению уровня синтеза белка. В частности, доза 75 мГр приводила к усилению пролиферативной активности МСК и увеличению количества клеток в S фазе клеточного цикла, причем в данный процесс был вовлечен сигнальный каскад MAPK/ERK [32]

В тоже время облучение фибробластов линии 3T3 низкими дозами радиации приводило к усилению пролиферации через 3 дня после облучения, однако, количество клеток в S/G2 фазах клеточного цикла статистически достоверно оставалось ниже, чем в контрольной

необлученной группе клеток. Данное явление настораживает и может свидетельствовать о не выявленных поломках в процессах деления клеток, которые приводят к нарушению прохождения ими фаз клеточного цикла, а также неочевидных механизмах регуляции клеточного деления [33].

Интересно также, что на начальном этапе после облучения низкими дозами ИИ может наблюдаться снижение интенсивности пролиферации, а также задержка клеток в G0/G1 фазе клеточного цикла. Данное явление обусловлено классическим механизмом активация чек-поинтов клеточного цикла для минимизации процессов повреждения ДНК, наиболее вероятных в S/G2 фазах, когда ядерная мембрана разрушена [33].

Уровень концентрации белках в клетках согласуется с интенсивностью пролиферативной активности и фазой клеточного цикла: на ранних этапах после облучения содержание общего белка снижается, однако уже к 4 дню после облучения превосходит уровень белка контрольной необлученной группы клеток, при этом количество облученных клеток, находящихся в G0/G1 фазах клеточного цикла, также было выше в сравнении с контрольной группой [33].

Эпигенетические изменения также играют важную роль в реализации процессов радиационного гормезиса. Так, в клеточной культуре было обнаружено повышение уровня метилирования ДНК после облучения низкими дозами радиации 7–76 мГр, при чем наиболее ярко этот процесс был выражен у представителей мужского пола [34].

Таким образом, радиационный гормезис – сложный, многокомпонентный процесс, реализация которого во много зависит от возраста, пола, генетического фона, общего состояния здоровья, типа оказываемого воздействия. Сегодня, установка пределов радиационного воздействия – сложнейшая задача общественного здравоохранения, поскольку эффекты низких доз радиации до сих пор остаются непредсказуемыми.

Адаптивный ответ

Адаптивный ответ заключается в приобретенной устойчивости к облучению высокими дозами радиации после предварительного облучения низкими дозами (ниже 300 мГр). Предполагается, что в основе адаптивного ответа лежат радиационно-индуцированные механизмы репарации, поскольку во многом данный процесс зависит от синтеза белков, вовлеченных в ответ на повреждение ДНК.

Марганецзависимая супероксиддисмутаза (SOD2) – один из ключевых противоапоптотических компонентов адаптивного ответа, уменьшающий количество токсичного супероксида, образующегося в результате действия радиации: две молекулы супероксидного аниона превращаются в воду и перекись водорода, далее перекись может быть дополнительно окислена до воды. Таким образом SOD2 защищает митохондрии клетки от повреждений свободными радикалами, приводящих к апоптозу. Значительное повышение ферментативной активности SOD2 было зафиксировано в клеточной линии кератиноцитов человека (HK18) после дозы облучения 100 мГр. Наблюдалось также увеличение количества белков, с которыми SOD2 взаимодействует внутри клеток после воздействия низких доз радиации. Эти белки связаны с регуляцией клеточного цикла, репарацией ДНК, регуляцией апоптоза и функцией митохондрий. Также, в адаптивном ответе важную роль играет TNF α -опосредованная сигнализация, поскольку она влияет на ядерный транскрипционный фактор NF-kB, который в свою очередь опосредует тиолиндуцированный адаптивный ответ, приводящий к повышенной экспрессии гена SOD2 [35].

Помимо этого, в реализацию адаптивного ответа вовлечен белок p53. На модели животных было показано, что адаптивный ответ связан с подавлением p53-опосредованного апоптоза [36]. Также существуют исследования, указывающие на роль в реализации адаптивного ответа белков теплового шока, оксида азота и окисленной внеклеточной ДНК [30].

Геномная нестабильность

Помимо позитивных реакций, таких, как гормезис и адаптивный ответ, низкие дозы радиации могут приводить к геномной нестабильности – явлению, характеризующемуся высокой частотой появления изменений в геноме млекопитающих: кариотипические аномалии, мутации и амплификация генов, клеточная трансформация, клональная гетерогенность и замедленная гибель репродуктивных клеток в потомстве облученных клеток [37]. Впервые это явление было описано в 1989 году в культуре облученных фетальных клеток мышей. Генетическая нестабильность появлялась в виде отсроченного начала появления хромосомных aberrаций *de novo* и микроядер [38]. Сегодня геномная нестабильность общепризнана, как один из важнейших аспектов канцерогенеза. Уровень геномной нестабильности зависит от самого генотипа облучаемого организма, типа применяемого излучения, типа облучаемых клеток и тканей, однако до сих пор не удалось установить четкие основополагающие закономерности развития данного явления [39].

Безусловно, что ядро клетки считается главной мишенью для индукции геномной нестабильности. Вклад в реализацию процесса вносят белки, участвующие в репарации ДНК, например, ДНК-зависимая протеинкиназа, а также белок p53 [40]. Кроме этого, критическую роль в потере стабильности генома могут играть эпигенетические факторы – изменения в паттернах метилирования, ацетилирования и фосфорилирования [41], а также нарушения метаболизма митохондрий и статуса АФК [42]. Предположительно повышенная экспрессия протеинкиназ MAPK Raf-1, MEK-1 и ERK-1/2 и изменения теломерных участков хромосом также могут влиять на стабильность генома клетки [30].

Существуют исследования, доказывающие, что секреторируемая форма кластерина (sCLU) – белка шаперона, вовлеченного в регуляцию процессов апоптоза, также привлечена в процессы поддержания и развития геномной нестабильности. Секреторируемый после воздействия низких доз радиации белок способен изменять процессы внутриклеточной коммуникации благодаря своей способности связывать поверхностные клеточные рецепторы, в частности, (TGF)- β -рецепторы (типы I и II) [43].

В исследовании Moore et al. было показано, что геномная нестабильность снижалась на 60% в клеточных культурах, облученных после добавления к ним антител к TNF α [44]. Можно предположить, что данный фактор также играет важную роль в инициации процесса геномной нестабильности.

Очевидно, что процесс реализации нестабильности генома, как же, как и радиационный гормезис и адаптивный ответ – сложный, многокомпонентный и многостадийный процесс, требующий дальнейшего изучения.

Радиочувствительность и радиорезистентность

Интересно, что в диапазоне доз радиации 0–1000 мГр при однократном облучении также могут иметь место дозозависимые эффекты: радиочувствительность и радиорезистентность. Клетки, изначально чувствительные к облучению, с повышением дозы стано-

вятся устойчивыми к повреждающему действию радиации [30]. В исследованиях на клеточных культурах было показано, что реакция радиочувствительности развивается после облучения низкими дозами радиации в диапазоне до 100 мГр. При увеличении дозы радиации до 300 мГр происходит постепенное увеличение радиорезистентности клеток, вплоть до 1000 мГр, когда радиорезистентность становится максимальной. Механизмы восстановления потенциально летальных повреждений считаются наиболее важными в реализации реакции радиорезистентности, в частности, опухолевые клетки человека могут обладать повышенной способностью к восстановлению подобных повреждений [45]. Также было показано, что именно однопочечные, а не двухпочечные разрывы ДНК, образовавшиеся в ходе облучения, являются более важными индукторами радиорезистентности в клетке. Особенно сильными индукторами данного ответа явились повреждения ДНК, вызванные гидроксильными радикалами, образовавшимися в ходе радиолитического распада воды [46].

Эффект свидетеля

Радиационно-индуцированный эффект свидетеля – немощенный эффект радиации, феномен, в результате которого в необлученных клетках развиваются эффекты облучения за счет передачи им сигналов от соседних клеток, подвергнутых действию радиации.

Сегодня множество исследований посвящено поиску путей сигнализации, вовлеченных в реализацию эффекта свидетеля. Известно, что гибель клеток, вызванная радиационным воздействием, стимулирует ответную реакцию иммунной системы за счет секреции ими DAMPs, которые в свою очередь распознаются рецепторами PRRs на поверхности иммунных клеток. TLR2, TLR4 и TLR9 – одних из самых известных рецепторов PRRs, вовлеченных в этот процесс. DAMPs, связавшиеся с TLR, повышают в клетке иммунной системы экспрессию транскрипционных факторов NF- κ B, STAT-1, STAT-3 и SMAD2, что в свою очередь приводит к секреции ими различных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-33, TGF- β , TNF- α , IFN-гамма [47]. Передача сигналов от облученных к необлученным (не иммунным) клеткам (клеткам-свидетелям) ткани также осуществляется за счет выделения ими различных факторов, образованных после непосредственного воздействия на клетки ИИ, приводящего к повреждениям молекул, мембран и целых органелл. Секреторные факторы могут высвобождаться клетками самостоятельно или в составе экзосом.

Под влиянием факторов, выделяемых облученными клетками, клетки-свидетели претерпевают изменения, способные приводить к развитию радиационного канцерогенеза, в частности, эпигенетические изменения – гипометилирование, а также снижение/повышение уровня некоторых типов микроРНК [48]. Помимо этого, в клетках-свидетелях повышается уровень двуцепочечных разрывов ДНК и активных форм кислорода (АФК), а также некоторых воспалительных цитокинов, продукция которых также связана с образованием в клетках АФК и оксида азота, способных, в свою очередь, приводить к хромосомным aberrациям и геномной нестабильности [49], влекущим за собой канцерогенез. Известно, что в процесс продукции АФК клетками-свидетелями вовлечен сигнальный каскад NF- κ B и рецептор TLR9, способный связываться с экзосомами и окисленными формами ДНК в окружающей клетку среде [50].

Сегодня все большее количество исследований посвящено изучению вовлеченности экзосом в передачу межклеточного сигнала. Данное направление интересно,

поскольку экзосомы – это микро- или нановезикулы, содержащие белки, мРНК, микроРНК и фрагменты ДНК, заключенные в липидную оболочку, по своему антигенному составу близкую к плазматической мембране клетки, высвободившей секрет. Экзосомы способны передавать межклеточные сигналы на большие расстояния, мигрируя по всему организму и не подвергаясь деструкции, сохраняя комплекс заключенных в них сигнальных молекул [51].

Считается, что экзосомы вовлечены в реализацию эффекта свидетеля за счет стимуляции клеток иммунной системы (В-клетки и дендритные клетки), а также прямого слияния с плазматической мембраной клеток-свидетелей. Одни из наиболее важных эффектов экзосом – выработка АФК (нарушение кальциевой сигнализации [52]) и повреждение ДНК. Также за счет содержащихся в экзосомах молекул микроРНК в клетках-свидетелях могут происходить эпигенетические изменения, вовлеченные в реализацию эффекта свидетеля [53].

Безусловно, эффект, оказываемый экзосомами на клетки-свидетели, зависит от их состава, который в свою очередь зависит от типа клеток, высвободивших экзосомы. Ионизирующее излучение влияет на состав секретируемых экзосом, а также стимулирует клетки к их высвобождению [51]. Помимо этого, количество экзосом может зависеть от полученной дозы облучения [52].

Наряду с экзосомами в процесс передачи межклеточного сигнала и реализацию эффекта свидетеля вовлечены цитокины, окисленные формы ДНК, самостоятельные молекулы микроРНК, протеинкиназы, например, митоген-активированные протеинкиназы (МАРКs), протеинкиназа В и протеинкиназа С [51].

Окисленные формы ДНК – это фрагменты молекулы ДНК, образовавшиеся в результате воздействия свободных радикалов или редокс-опосредованных окислительных путей на генетический материал клетки, как в ядре, так и в митохондриях, после облучения ИИ. Окисление ДНК наряду с некрозом и апоптозом клеток может приводить к развитию воспалительных реакций и окислительного стресса, которые, в свою очередь, также приводят к повреждению и окислению молекул ДНК. Одной из наиболее важных форм окисленной ДНК является 8-охоG (7,8-дигидро-8-оксогуанин). Повышение уровня свободной окисленной формы ДНК показано у пациентов, больных онкологическими заболеваниями, а также прошедших курс радиотерапии [54]. Существуют исследования, показавшие вклад окисленной формы ДНК в развитие эффекта свидетеля за счет повышения образования в клетках-свидетелях АФК, реактивных гидроксильных радикалов, а также реактивных форм азота [51].

МикроРНК – это некодирующие белковую последовательность молекулы РНК размером 21–23 нуклеотида. Основная функция микроРНК – регуляция экспрессии генов за счет влияния на кодирующие молекулы мРНК. Известно, что уровень микроРНК зависит от типа ткани и возраста организма, а также он способен изменяться в стрессовых условиях и, в свою очередь, влиять на процессы клеточной пролиферации, гибели, метаболизма. Нарушения функционирования молекул микроРНК тесно связано с процессом развития различных онкологических заболеваний [51]. Воздействие ИИ также влияет на уровень экспрессии микроРНК, причем существует зависимость уровня экспрессии от полученной дозы облучения, продукции АФК, типа ткани и половой принадлежности, однако точные механизмы, вовлеченные в процесс изменения уровня экспрессии остаются неизвестными [55].

Протеинкиназы – семейство ферментов, участвующих в трансдукции межклеточных сигналов. Основной катализируемый процесс – перенос фосфатной группы с молекулы АТФ на сериновые, тирозиновые и треониновые остатки аминокислот в составе белков. Протеинкиназы вовлечены в процессы регуляции клеточного роста, метаболизма, деления, апоптоза и движения, а, значит, нарушение процессов передачи сигнала за счет протеинкиназ может привести к серьезным нарушениям жизнедеятельности клетки и организма в целом. Аномальная регуляция протеинкиназ наблюдается в случае большого количества онкологических заболеваний, а также радиационных поражений [56].

Безусловно, на процесс развития эффекта свидетеля также влияет пол и возраст облучаемого организма, тип ткани и вид повреждающего облучения, его доза и мощность [51]. В исследованиях *in vitro* было показано, что α - и γ -облучение оказывают различный эффект на сигнальные пути, вовлеченные в реализацию эффекта свидетеля: γ -облучение существенно повышает регуляцию МАРКs пути в клетках-свидетелях [57].

Явление эффекта свидетеля находит подтверждение в исследованиях на пациентах, больных раком. Например, было показано, что развитие второго первичного рака у людей, прошедших курс радиотерапии, может быть опосредовано реализацией эффекта свидетеля на фоне полученной ранее дозы облучения [58].

В исследованиях *in vitro* было показано, что сыворотка, полученная от людей, ранее подвергнутых облучению, способна индуцировать развитие мутаций за счет нарушения окислительно-восстановительных процессов в обрабатываемых клетках [59]. Также в сыворотке крови облученных пациентов выявлен повышенный уровень некоторых микроРНК, способных влиять на окружающие ткани за счет нарушения процессов экспрессии генов в клетках-свидетелях *in vivo* [60].

На сегодняшний день точный механизм, лежащий в основе эффекта свидетеля, остается неясным. Однако совершенно определено, что большинство исследований указывают на развитие негативных последствий, приводящих к нестабильности генома клеток-свидетелей, и, как следствие, канцерогенезу и раку в отдаленных от первичного места облучения областях.

Заключение

Растущее количество источников низкодозового облучения человека делает оценку эффектов низких доз ИИ важнейшей задачей общественного здравоохранения. Существующие сегодня исследования подтверждают наличие эффектов, не укладывающихся в пороговую концепцию, в диапазоне доз от 0 до 100 мГр, поэтому невозможно транслировать результаты исследований влияния высокодозного облучения на случаи облучения низкими дозами ИИ. Особенно важно продолжить исследования влияния низких доз радиации на МСК, поскольку они являются регенеративных резервом организма и могут передавать произошедшие в них изменения следующим поколениям клеток.

Точные механизмы, вовлеченные в реализацию эффектов низких доз радиации в клетках, до сих пор остаются неясными, поскольку получаемые в проводимых исследованиях результаты многогранны и сложны за счет вовлеченности в эффекты низких доз ИИ множества факторов. Помимо этого важно учитывать различия в степени радиочувствительности клеток в зависимости от их тканевой принадлежности, возраста и степени дифференцированности, что так же вызывает определенные сложности в интерпретации полученных результатов и сопоставлении данных различных исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Squillaro T, Galano G, De Rosa R, Peluso G, Galderisi U. Concise Review: The Effect of Low-Dose Ionizing Radiation on Stem Cell Biology: A Contribution to Radiation Risk. *Stem Cells*. 2018;36(8):1146-1153. doi:10.1002/stem.2836
- Fazel R, Krumholz H, Wang Y. Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation from Medical Imaging Procedures. *J Vasc Surg*. 2009;50(6):1526-1527. doi:10.1016/j.jvs.2009.10.095
- The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP*. 2007;37(2-4):1-332. doi:10.1016/j.icrp.2007.10.003
- Thurairajah K, Broadhead M, Balogh Z. Trauma and Stem Cells: Biology and Potential Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):577. doi:10.3390/ijms18030577
- Ullah I, Subbarao R, Rho G. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. *Biosci Rep*. 2015;35(2). doi:10.1042/bsr20150025
- Aggarwal R, Lu J, J. Pompili V, Das H. Hematopoietic Stem Cells: Transcriptional Regulation, Ex Vivo Expansion and Clinical Application. *Curr Mol Med*. 2012;12(1):34-49. doi:10.2174/156652412798376125
- Wang Q, Sun B, Wang D et al. Murine Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Cause Mature Dendritic Cells to Promote T-Cell Tolerance. *Scand J Immunol*. 2008;68(6):607-615. doi:10.1111/j.1365-3083.2008.02180.x
- Spaggiari G, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari M, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood*. 2008;111(3):1327-1333. doi:10.1182/blood-2007-02-074997
- Stagg J. Immune regulation by mesenchymal stem cells: two sides to the coin. *Tissue Antigens*. 2007;69(1):1-9. doi:10.1111/j.1399-0039.2006.00739.x
- Chen L, Tredget E, Wu P, Wu Y. Paracrine Factors of Mesenchymal Stem Cells Recruit Macrophages and Endothelial Lineage Cells and Enhance Wound Healing. *PLoS One*. 2008;3(4):e1886. doi:10.1371/journal.pone.0001886
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-317. doi:10.1080/14653240600855905
- Gronthos S, Franklin D, Leddy H, Robey P, Storms R, Gimble J. Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells. *J Cell Physiol*. 2001;189(1):54-63. doi:10.1002/jcp.1138
- Friedenstein A, Chailakhjan R, Lalykina K. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Prolif*. 1970;3(4):393-403. doi:10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x
- Bonab M, Alimoghaddam K, Talebian F, Ghaffari S, Ghavamzadeh A, Nikbin B. Aging of mesenchymal stem cell in vitro. *BMC Cell Biol*. 2006;7(1):14. doi:10.1186/1471-2121-7-14
- Rosland GV, Svendsen A, Torsvik A, Sobala E, McCormack E, Immervoll H, Mysliwicz J, Tonn JC, Goldbrunner R, Lonning PE et al. Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation. *Cancer Res*. 2009; 69(1):5331-5339. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-4630
- Chen G, Yue A, Ruan Z, Yin Y, Wang R, Ren Y, Zhu L. Monitoring the biology stability of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells during long-term culture in serum-free medium. *Cell Tissue Bank*. 2014; 15(1):513-521. doi:10.1007/s10561-014-9420-6
- Lomax ME, Folkes LK, O'Neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2013;25(1):578-585. doi:10.1016/j.clon.2013.06.007
- Mao Z, Bozzella M, Seluanov A, Gorbunova V. Comparison of non-homologous end joining and homologous recombination in human cells. *DNA Repair (Amst.)*. 2008;7(1):1765-1771. doi:10.1016/j.dnarep.2008.06.018
- Solokov M., Neumann R. Human embryonic stem cell responses to ionizing radiation exposures: current state of knowledge and future challenges. *Stem Cells Int*. 2012;2012:579104. doi:10.1155/2012/579104
- Prise KM, Saran A. Concise review: stem cell effects in radiation risk. *Stem Cells*. 2011;29(1):1315-1321. doi:10.1002/stem.690
- Delacote F, Lopez BS. Importance of the cell cycle phase for the choice of the appropriate DSB repair pathway, for genome stability maintenance: the trans-S double-strand break repair model. *Cell Cycle*. 2008;7(1):33-38. doi:10.4161/cc.7.1.5149
- Islam MS, Stemig ME., Takahashi Y, Hui SK. Radiation response of mesenchymal stem cells derived from bone marrow and human pluripotent stem cells. *J. Radiat. Res*. 2015;56(1):269-277. doi:10.1093/jrr/rru098
- Nicolay N et al. Mesenchymal stem cells are resistant to carbon ion radiotherapy. *Oncotarget*. 2015;6(1):2076-2087. doi:10.18632/oncotarget.2857
- Oliver L et al. Differentiation-related response to DNA breaks in human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2013;31(1):800-807. doi:10.1002/stem.1336
- Tsvetkova A et al. γ H2AX, 53BP1 and Rad51 protein foci changes in mesenchymal stem cells during prolonged X-ray irradiation. *Oncotarget*. 2017;8(1):64317-64329. doi:10.18632/oncotarget.19203
- Wu P et al. Early passage mesenchymal stem cells display decreased radiosensitivity and increased DNA repair activity. *Stem Cells Transl. Med*. 2017;6(1):1504-1514. doi:10.1002/ctm.15-0394. PMID: 28544661
- Aypar U, Morgan W, Baulch J. Radiation-induced genomic instability: are epigenetic mechanisms the missing link? *Int. J. Radiat. Biol*. 2011;87(1):179-191. doi:10.3109/09553002.2010.522686
- Meyer B et al. Histone H3 lysine 9 acetylation obstructs ATM activation and promotes ionizing radiation sensitivity in normal stem cells. *Stem Cell Rep*. 2016;7(1):1013-1022. doi:10.1016/j.stemcr.2016.11.004
- Armstrong C et al. DNMTs are required for delayed genome instability caused by radiation. *Epigenetics*. 2012;7(1):892-902. doi:10.4161/epi.21094
- Tang F, Loke W. Molecular mechanisms of low dose ionizing radiation-induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander effects, and genomic instability. *Int J Radiat Biol*. 2015;91(1):13-27. doi:10.3109/09553002.2014.937510
- Liu S. On radiation hormesis expressed in the immune system. *Critical Reviews in Toxicology*. 2003;33(1):431-441. doi:10.1080/713611045
- Liang X, So YH, Cui J, Ma K, Xu X, Zhao Y, Cai L, Li W. The low-dose ionizing radiation stimulates cell proliferation via activation of the MAPK/ERK pathway in rat cultured mesenchymal stem cells. *Journal of Radiation Research*. 2011;52(1):380-386. doi:10.1269/jrr.10121
- Truong K, Bradley S, Baginski B, Wilson J, Medlin D, Zheng L, Wilson R, Rusin M, Takacs E, Dean D. The effect of well-characterized, very low-dose x-ray radiation on fibroblasts. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190330. doi:10.1371/journal.pone.0190330
- Bernal A, Dolinoy D, Huang D, Skaar D, Weinhouse C, Jirtle R. Adaptive radiation-induced epigenetic alterations mitigated by antioxidants. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2013;27(1):665-671. doi:10.1096/fj.12-220350
- Grdina D, Murley J, Miller R, Mauceri H, Sutton H, Thirman M, Li J, Woloschak G, Weichselbaum R. A Manganese Superoxide Dismutase (SOD2)-Mediated Adaptive Response. *Radiation Research*. 2013;179(1):115-124. doi:10.1667/RR3126.2
- Takahashi A, Ohnishi K, Asakawa I, Kondo N, Nakagawa H, Yonezawa M, Tachibana A, Matsumoto H, Ohnishi T. Radiation response of apoptosis in C57BL/6N mouse spleen after whole-body irradiation. *International Journal of Radiation Biology*. 2001;77(1):939-945. doi:10.1080/09553000110062873
- Morgan W, Day J, Kaplan M, McGhee E, Limoli C. Genomic instability induced by ionizing radiation. *Radiation Research*. 1996;146(1):247-258.
- Pampfer S, Streffer C. Increased chromosome aberration levels in cells from mouse fetuses after zygote X-irradiation. *Radiation Biology*. 1989;55(1):85-92. doi:10.1080/09553008914550091
- Smith L, Nagar S, Kim G, Morgan W. Radiation-induced genomic instability: radiation quality and dose response. *Health Physics*. 2003;85(1):23-29. doi:10.1097/00004032-200307000-00006
- McIlrath J, Lorimore S, Coates P, Wright E. Radiation induced genomic instability in immortalized haemopoietic stem cells. *International Journal of Radiation Biology*. 2003;79(1):27-34.
- El-Osta A. The rise and fall of genomic methylation in cancer. *Leukemia*. 2004;18(1):233-237. doi:10.1038/sj.leu.2403218
- Matsumoto H, Hamada N, Takahashi A, Kobayashi Y, Ohnishi T. Vanguards of paradigm shift in radiation biology: radiation-induced adaptive and bystander responses. *Journal of Radiation Research*. 2007;48(1):97-106. doi:10.1269/jrr.06090
- Klokov D, Criswell T, Leskov K, Araki S, Mayo L, Boothman D. IR-inducible clusterin gene expression: a protein with potential roles in ionizing radiation-induced adaptive responses, genomic instability, and bystander effects. *Mutation Research*. 2004;568(1):97-110. doi:10.1016/j.mrfimm.2004.06.049
- Moore S, Marsden M, Macdonald D, Mitchell S, Folkard M, Michael B, Goodhead D, Prise K, Kadhim M. Genomic instability in human lymphocytes irradiated with individual charged particles: involvement of tumor necrosis factor alpha in irradiated cells but not bystander cells. *Radiation Research*. 2005;163(1):183-190. doi:10.1667/rr3298
- Marchese M, Hall E. Encapsulated iodine-125 in radiation oncology. II. Study of the dose rate effect on potentially lethal damage repair (PLDR) using mammalian cell cultures in plateau phase. *American Journal of Clinical Oncology*. 1984;7(1):613-616.
- Boreham D, Mitchell R. DNA lesions that signal the induction of radioresistance and DNA repair in yeast. *Radiation Research*. 1991;128(1):19-28.
- Piccinini A, Midwood K. DAMPING inflammation by modulating TLR signalling. *Mediator Inflamm*. 2010;2010: 672395. doi:10.1155/2010/672395
- Inytskyuy Y, Koturbash I, Kovalchuk O. Radiation-induced bystander effects in vivo are epigenetically regulated in a tissue-specific manner. *Environ. Mol. Mutagen*. 2009;50(2):105-113. doi:10.1002/em.20440
- Yahyapour R, Amini P, Rezapoor S, Rezaeayan A, Farhood B, Cheki M, Fallah H, Najafi M. Targeting of Inflammation for Radiation Protection and Mitigation. *Curr. Mol. Pharmacol*. 2018;11(3):203-210. doi:10.2174/1874467210666171108165641
- Zhang J, Liu J, Ren J, Sun T, Mitochondrial DNA induces inflammation and increases TLR9/NF- κ B expression in lung tissue. *Int J Mol Med*. 2014;33(4):817-824. doi:10.3892/ijmm.2014.1650
- Yahyapour R, Motevaseli E, Rezaeayan A, Abdollahi H, Farhood B, Cheki M, Najafi M, Villa V. Mechanisms of Radiation Bystander and Non-Targeted Effects: Implications to Radiation Carcinogenesis and Radiotherapy. *Curr Radiopharm*. 2018;11(1):34-45. doi:10.2174/1874471011666171229123130
- Kumar Jella K, Rani S, O'Driscoll L, McClean B, Byrne H, Lyng F. Exosomes are involved in mediating radiation induced by-stander signaling in human keratinocyte cells. *Radiat. Res*. 2014;181(2):138-145. doi:10.1667/RR13337.1
- Xu S, Wang J, Ding N, Hu W, Zhang X, Wang B, Hua J, Wei W, Zhu Q. Exosome-mediated microRNA transfer plays a role in radiation-induced bystander effect. *RNA Biol*. 2015;12(12):1355-1363. doi:10.1080/15476286.2015.1100795
- Ma Y, Zhang L, Rong S, Qu H, Zhang Y, Chang D, Pan H, Wang W. Relation between gastric cancer and protein oxidation, DNA damage, and lipid peroxidation. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2013;2013:543760. doi:10.1155/2013/543760
- Chaudhry M. Real-time PCR analysis of micro-RNA expression in ionizing radiation-treated cells. *Cancer Biother. Radiopharm*. 2009;24(1):49-56. doi:10.1089/cbr.2008.0513
- Findik D, Song Q, Hidaka H, Lavin M. Protein kinase A inhibitors enhance radiation induced apoptosis. *J. Cellular Bio-chem*. 1995;57(1):12-21. doi:10.1002/jcb.240570103
- Dong C, He M, Ren R, Xie Y, Yuan D, Dang B, Li W, Shao C. Role of the MAPK pathway in the observed bystander effect in lymphocytes co-cultured with macrophages irradiated with gamma-rays or carbon ions. *Life Sci*. 2015;127(1):19-25. doi:10.1016/j.lfs.2015.02.017
- Moon K, Stukenborg G, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer*. 2006;107(5):991-998. doi:10.1002/cncr.22083
- Marozik P, Mothersill C, Seymour C.B, Mosse I, Melnov S. Bystander effects induced by serum from survivors of the Chernobyl accident. *Exp. Hematol.*. 2007;35(4):55-63. doi:10.1016/j.exphem.2007.01.029
- Halimi M, Parsian H, Asghari S, Sariri R, Moslemi D, Yeganeh F, Zabihi E. Clinical translation of human microRNA-21 as a potential biomarker for exposure to ionizing radiation. *Transl. Res*. 2014;163(6):578-584. doi:10.1016/j.trsl.2014.01.009

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов: Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 04.05.2021. Принята к публикации: 15.10.2021.

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: 04.05.2021. Accepted for publication: 15.10.2021

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ БОРЬБЫ ПРОТИВ РАКА

Ежегодно во всем мире 4 февраля отмечается Всемирный день борьбы против рака. 4 февраля 2000 г. в г. Париже в ходе Всемирного саммита по борьбе с раком Президентом Франции Ж. Шираком и генеральным директором ЮНЕСКО К. Мацуурой была подписана парижская Хартия против рака. Положения Хартии предусматривают содействие научным исследованиям, профилактику онкозаболеваний, улучшение условий лечения и повышение осведомленности. В этот же день была поддержана инициатива объявления 4 февраля ежегодным Всемирным днем борьбы против рака. Главная цель международного дня – информированность людей, привлечение внимания к предотвращению, выявлению и лечению рака.

Сегодня онкологические заболевания являются причиной одного из основных видов смертности от неинфекционных заболеваний и серьезным вызовом для систем здравоохранения во всем мире.

ФМБА России, как и все мировое медицинское сообщество вносит свой вклад в борьбу с онкозаболеваниями путем разработки новых препаратов и проведения исследований по внедрению современных методов лечения онкологических заболеваний.

Важным направлением работы ФМБА России является разработка радиофармпрепаратов на базе Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Центр обеспечен самым современным оборудованием, которое включает установки для радиотерапии онкологических заболеваний, роботизированную систему лабораторной диагностики, КТ, МРТ и многое другое.

На базе ФМБЦ функционирует Онкологический центр, в составе которого - Хирургическое онкологическое отделение, Отделение радиотерапии и Онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии.

В зависимости от локализации опухоли можно пройти лечение в онкоурологическом и гинекологическом отделениях, а также в Центре хирургии и трансплантологии.

Специалисты ФМБЦ поддерживают пациента на протяжении всего пути лечения и оказывают все виды необходимой помощи:

- полная диагностика с использованием современных инструментальных и лабораторных диагностических методов.
- консультации врачей-онкологов, подбор индивидуальной схемы лечения и препаратов, направленных на снятие последствий химиотерапии (диарея, рвота, инфекции и т. д.).
- терапия противоопухолевыми препаратами с коррекцией осложнений.

- забор и хранение стволовых кроветворных клеток, трансплантация костного мозга.
- проведение конформной дистанционной лучевой терапии, в том числе IMRT, IGRT, VMAT, стереотаксической с использованием радиомодификации, компьютерно-томографической и магнитно-резонансной топометрии, 3D-планирования.
- радикальные, в том числе щадящие и органосохраняющие, операции, а также хирургические вмешательства с одномоментной реконструкцией операционного дефекта.
- уникальные инновационные технологии экстракорпоральных резекций печени (22 из 100 проведенных во всем мире), резекции поджелудочной железы и др.
- применение последних научных разработок, в том числе клеточных технологий, использование аппаратного комплекса «Маммотом» с УЗИ и рентгенонаведением. Позволяет удалять опухоли без разрезов.

При поддержке государственной корпорации «Росатом» ФМБЦ им. А.И. Бурназяна создает препараты – радиомодификаторы – которые повышают поглощенную дозу в облучаемой опухоли и позволяют минимизировать воздействие на здоровые окружающие ткани.

Также в системе ФМБА России функционирует один из крупнейших в Европе комплекс медицинской радиологии замкнутого цикла в городе Димитровграде – Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии ФМБА России, который имеет на своей площадке все существующие на сегодняшний день методы диагностики и лечения онкологических заболеваний, используемые в ядерной медицине, включая собственное производство практически всех необходимых радиофармпрепаратов, три линейных ускорителя, «горячие» койки для радионуклидной терапии, четыре гантри для транспортировки пучка, в том числе одна для терапии глаза.



ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450

